

Aus der Psychiatrischen Klinik II  
in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik  
und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS

---

Ueber den Zusammenhang zwischen Wirkung  
auf die extrapyramidale Feinmotorik und  
den klinisch-therapeutischen Effekten  
der Neurcleptika

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von  
N w a g w u , Ubi  
aus  
A b a

1968



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik II  
in der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik  
und Poliklinik der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS

---

Ueber den Zusammenhang zwischen Wirkung  
auf die extrapyramidale Feinmotorik und  
den klinisch-therapeutischen Effekten  
der Neurcleptika

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an der  
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von  
N w a g w u , Obi  
aus  
A b a

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz NAUMANN  
Referent: Professor Dr. med. Hanns HIPPIUS  
Korreferent: Professor Dr. med. Helmut COPER

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23. Dezember 1968



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                         | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. <u>EINLEITUNG</u>                                                    | 1     |
| A. Allgemeine Vorbemerkungen über die Psychopharmaka                    | 1     |
| B. Das Wirkungsbild der Neuroleptika                                    | 3     |
| C. Die Bedeutung der extrapyramidal-motorischen Effekte                 | 4     |
| D. Fragestellung                                                        | 6     |
| II. <u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>                                        | 8     |
| A. Angewandte Pharmaka                                                  | 8     |
| B. Überblick über das Krankengut                                        | 11    |
| C. Methodik                                                             | 15    |
| 1. Behandlungsmethodik                                                  | 16    |
| 2. Untersuchungsmethodik                                                | 18    |
| 3. Auswertungsmethodik                                                  | 19    |
| III. <u>UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE</u>                                     | 21    |
| A. Feinmotorik                                                          | 21    |
| 1. Zeitpunkt des ersten Auftretens der feinmotorischen Störungen        | 21    |
| 2. Feinmotorik und Dosierung                                            | 22    |
| B. Antipsychotische Wirksamkeit                                         | 23    |
| C. Beziehung zwischen der Feinmotorik und antipsychotischer Wirksamkeit | 25    |
| D. Kasuistiken                                                          | 28    |
| E. Grobmotorik                                                          | 37    |
| 1. Hypokinetisch-hypertone Symptome                                     | 37    |
| 2. Dyskinetische Reaktionen                                             | 39    |
| F. Begleiterscheinungen                                                 | 40    |
| IV. <u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>                                    | 42    |
| V. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>                                               | 54    |
| VI. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>                                         | 57    |



## I. EINLEITUNG

### A. Allgemeine Vorbemerkungen über die Psychopharmaka

Die Pharmakotherapie der endogenen Psychosen hat sich seit den grundlegenden Beobachtungen von DELAY und DENIKER (1952) auf der ganzen Welt durchgesetzt. Die medikamentöse Behandlung von psychotischen Syndromen hat in kurzer Zeit die Indikationsbereiche der sogenannten klassischen Behandlungsarten (Elektrokrampf, Insulinkoma) erheblich, die Psychochirurgie fast völlig verdrängt.

Obwohl im Grunde jede chemische Verbindung, die fördernd oder hemmend in seelische Abläufe eingreift, ein Psychopharmakon ist, versteht man heute unter Psychopharmaka vornehmlich solche Verbindungen, die die Therapie bestimmter Geisteskrankheiten revolutionierend beeinflussen haben. Die Vielzahl der vorhandenen psychotropen Pharmaka - Hypnotika, Narkotika, Analgetika, Psychostimulantien (Weckamine, Coffein usw.), Euphorika (Alkohol, Morphin, Cocain, Opium usw.), Halluzinogene (Meskalin, Lysergsäurediäthylamid, Psilocybin) und schließlich auch Placebos - werden in der Regel nicht zu den Psychopharmaka im engeren Sinne gerechnet (5).

Die Psychopharmaka mit Wirkung auf Psychosen sind chemisch sehr heterogene Verbindungen, die sich nach ihrem klinischen Wirkungsbild und in gewisser Weise auch nach den pharmakologischen Wirkungen in Antidepressiva und Neuroleptika einteilen lassen <sup>1</sup>.

- 
1. Unter Psychopharmaka versteht man auch bestimmte Beruhigungsmittel und Anregungsmittel, die Tranquilizer oder Ataraktika genannt werden. Sie haben keinen antipsychotischen Effekt, wirken affektiv beruhigend (anxiolytisch und wutzähmend beim Tier). Sie mildern und beseitigen

Die heute gebräuchlichen Antidepressiva (Thymo(ana)leptika) wirken am Menschen in niedrigen bis mittleren Dosen antidepressiv durch Hebung der pathologisch gesenkten vitalen Grundstimmung und gegen depressive Wahnproduktionen. Auch ein antriebssteigernder Effekt ist später bemerkbar. Antidepressiva wirken auch antikataleptisch.

Neuroleptika bewirken eine Reduzierung des vitalen Antriebs, eine Dämpfung der emotionellen Erregbarkeit und eine Senkung des Vigilanztonus sowie eine Verminderung der Spontanbewegungen und der Ausdrucksmotorik (5). Im Gegensatz zu dem bekannten Wirkungsbild eines Narkotikums oder eines der gewöhnlichen Schlaf- und Beruhigungsmittel werden durch die Neuroleptika nach Abklingen einer initialen schlaffördernden Phase das Wachbewußtsein, die Klarheit der Auffassung, das Urteilsvermögen oder die Denkfähigkeit, wenn überhaupt, nur geringfügig beeinträchtigt. Dagegen werden halluzinante Erlebnisse sowie paranoide Wahnproduktionen bei kurmäßiger Behandlung beseitigt (5, 6, 10).

Beim Tier hemmen die Neuroleptika die spontane Motilität und rufen den Zustand der Katalepsie mit hochgradig motorischer Antriebslosigkeit bei erhöhtem Muskeltonus hervor. Neben der Fähigkeit, die Temperatur zu senken, antiemetisch zu wirken, Narkotika zu potenzieren und die "arousal reaction" im EEG zu hemmen, beeinflussen Neuroleptika auch bedingte Reflexe (6).

Die Hauptgruppe der Neuroleptika bilden die Phenothiazine mit ihren verschiedenen Seitenketten. Daneben sind Thioxanthen-Verbindungen, wie Chlorprothixen und Butyrophenone

die mehr psychoreaktiven Hemmungs- und Erregungszustände sowie deren psychosomatische Begleiterscheinungen. Die Krampf-Schwelle wird von ihnen erhöht. Ihr Wirkort wird am limbischen und thalamischen System vermutet; ihr therapeutischer Effekt hält im Gegensatz zu den antipsychotisch wirkenden Psychopharmaka nicht über die Verabfolgungszeit hinaus an. Chronischer Gebrauch kann jedoch zur Gewohnheit, sogar zur Sucht führen. Am Tier erzeugen die Tranquilizer keine Katalepsie, ebenso fehlt die Hemmung auf die bedingten Reflexe (5).

in die Therapie eingeführt. Als Neuroleptika verwendet werden auch das Reserpin, das Reinalkaloid der Rauwolfia-Droge, und Benzochinolin-Derivate, die Tetra-benazin (5).

## B. Das Wirkungsbild der Neuroleptika

Die Neuroleptika lassen bei Langzeit-Anwendung eine Initialphase, eine sekundär- oder Reaktionsphase und eine Tertiär- oder Adaptions- bzw. Kurphase unterscheiden (5, 6).

Die Initialphase ist eine schlafmachende, sedierende Wirkungsphase mit Müdigkeit und Konzentrationsschwäche. Sie ist durch Arbeitsunlust, Aktivitätsminderung und Teilnahmslosigkeit gekennzeichnet.

Die zweite Phase läßt eine Steigerung der Aktivität, Betätigungsdrang und eine Lust zu experimentieren erkennen. Es kann zu einer Neigung zu Überschießender gereizter Reaktion mit häufigen, Überraschend heftigen Ausbrüchen kommen.

Die dritte Phase ist dann die eigentliche Kurphase, in der das Pharmakon nach v. BAEYER (2, 3) die "spezifisch ordnende Wirkung" entfaltet. Die Distanzierung von halluzinanten Erlebnissen und der beginnende emotionale Ausgleich bei auftauchender Krankheitseinsicht werden spürbar.

Der therapeutische Angriffspunkt der Neuroleptika - und zugleich die lokalisatorische Erklärung ihrer Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen - ist noch nicht eindeutig geklärt. Er dürfte das Stammhirn mit seinen vegetativen Zentren und seinen extrapyramidal-motorischen Kernen sein. Darüberhinaus besitzen die Neuroleptika aber auch zahlreiche Angriffspunkte am peripheren vegetativen Nervensystem (35, 36). Dadurch kommt es neben den

therapeutisch erwünschten Wirkungen zu zahlreichen "Begleiteffekten". Zu diesen Begleiterscheinungen zählen Mundtrockenheit, Müdigkeit, Obstipation, Miktionsstörungen, Schwitzen, Mydriasis, Tachykardie und Erniedrigung der Körpertemperatur. Mitunter wird auf Blutbildveränderungen (Agranulozytosen, Lymphozytosen, Eosinophilien), cholestatische Effekte mit nachfolgendem Ikterus, allergische Reaktionen, endokrine Wirkungen (Libido- und Potenzstörungen, Gewichtszunahmen, Amenorrhöen und Galaktorrhöen) hingewiesen (6, 30).

### C. Die Bedeutung der extrapyramidal-motorischen Effekte

Neben den vegetativen Wirkungen rufen Neuroleptika auch extrapyramidal-motorische Effekte als Begleiterscheinungen hervor. Abgesehen von dem "terminalen extrapyramidalen Insuffizienzsyndrom" (25), den nach langfristiger neuroleptischer Behandlung auftretenden choreiformen Hyperkinesen, sind bei den medikamentös ausgelösten extrapyramidal-motorischen Phänomenen zwei Typen zu unterscheiden. In den ersten Behandlungstagen können ganz plötzlich dosisunabhängige hyperkinetisch-dystone Syndrome auftreten, die sich zumeist im Bereich der Gesichts-, Hals und Schlundmuskulatur sowie an den oberen Extremitäten manifestieren. Solche anfallsartig auftretenden striären Hyperkinesen oder "excitomotorischen Symptome" (8) wie z.B. Torsionsspasmen, Zungenschlundkrämpfe, Schauanfälle, Blickkrämpfe, Opisthotonus und ähnliche Phänomene werden als echte Nebenwirkungen aufgefaßt (6, 10, 11, 32).

Im weiteren Behandlungsverlauf (im allgemeinen erst nach zwei Behandlungswochen) kommt es dann in einer von Substanz zu Substanz wechselnden Häufigkeit und Intensität zu einem in gewissem Umfang dosisabhängigen hypokinetisch-hypertonen Syndrom (10, 27). Dieses Parkinson-Syndrom ist

charakterisiert durch allgemeine Bewegungsarmut, motorische Gebundenheit, mimische Starre, Tremor, Sialorrhoe, Rigor und Zahnradphänomen.

Anders als die hyperkinetisch-dystonen Syndrome werden die hypokinetisch-hypertonen Symptome von vielen Autoren als wesentliche Wirkungskomponenten der Neuroleptika angesehen (13, 19). Sie gingen dabei von Parallelen zum Morbus Parkinson aus.

Denn beim eigentlichen genuinen Morbus Parkinson bestehen psychische und extrapyramidale Faktoren nebeneinander. Beispielsweise sind bei diesem die Antriebsminderung und die gebremste affektive Erregbarkeit Bestandteile der zunehmenden Minderung der Spontanmotorik und Verringerung der mimischen Lebendigkeit, wie sie ähnlich bei der Wirkung der Neuroleptika beobachtet wird. Hinweise auf solche Parallelen zwischen der psychischen Seite des neuroleptischen Zustandes und dem psychischen Befund bei echten Parkinson-Patienten wurden von HAASE (19) und v. DITFURTH (10) gemacht.

Aber es wurde nicht nur die Auffassung vertreten, daß die Neuroleptika als eine ihrer wesentlichen Wirkungen ein Parkinson-Syndrom erzeugen, sondern viele Autoren glaubten, daß der Parkinsonismus selbst das Primäre des therapeutischen Prozesses sei (8, 9, 13, 19). HAASE (19) zieht angesichts der therapeutischen Wirksamkeit der Neuroleptika bei endogenen Psychosen sogar Parallelen zur Elektrokrampftherapie und zum Insulinkoma: so wie bei den älteren psychiatrischen Behandlungsmethoden ein epileptischer Anfall oder ein protrahiertes hypoglykämisches Koma als therapeutisches Mittel eingesetzt wurde, so geschehe es mit dem klinisch bekannten Parkinson-Syndrom.

Weitere Untersuchungen zeigten dann aber, daß das Vorkommen von Parkinsonismus keinerlei Einfluß auf die therapeutischen Endresultate hat (1, 14, 16, 17, 26). Gute antipsychotische Aktivität sei erreichbar, ohne Parkinsonismus bei Patienten hervorzurufen. Es sei nicht richtig zu behaupten, daß Parkinsonismus die Vorbedingung für eine erfolgreiche Behandlung darstelle. Ferner zeigt die klinische Erfahrung mit der Verabreichung von Anti-Parkinson-Mitteln, daß die extrapyramidal-motorischen Symptome beseitigt werden können, ohne die therapeutischen Effekte der Neuroleptika aufzuheben.

#### D. F R A G E S T E L L U N G

Nachdem im Jahre 1952 (DELAY und DENIKER) Chlorpromazin in die Psychiatrie eingeführt wurde und wenig später Reserpin, aus der indischen Volksmedizin stammend, in die moderne Psychiatrie Eingang fand, untersuchte HAASE (19) 1954 das Vorkommen der extrapyramidalen Erscheinungen bei Dauerbehandlungen mit den beiden Medikamenten. Bei der Beurteilung der extrapyramidal-motorischen Symptome unterschied er zwischen "grobmotorischen" und "feinmotorischen" Symptomen.

Grobmotorische Symptome sind Rigor, Tremor, Akathisie, Akinesie und paroxysmale Dyskinesien. HAASE (20, 21) vertritt die Ansicht, daß diese grobmotorischen Effekte als fakultative Symptome anzusehen sind, die nichts mit dem therapeutischen Effekt der Neuroleptika zu tun haben. Sie können sich sogar therapeutisch nachteilig auswirken. Mit dem Auftreten dieser grobmotorischen extrapyramidalen Symptomatik verschlechtern sich oft die therapeutischen Ergebnisse. Konsequenterweise ist es therapeutisch notwendig, diese

störenden grobmotorischen extrapyramidalen Symptome durch vorsichtige Dosierung entweder zu vermeiden oder durch Zugabe von Anti-Parkinson-Mitteln zu beseitigen.

Dagegen wurde der Feinmotorik, die HAASE durch die Handschrift erfassen konnte, eine große Bedeutung zugemessen. HAASE fand, daß bei 39 der 45 mit Chlorpromazin behandelten Patienten striäre Schriftversteifung bzw. -verkleinerung nachweisbar war (19). In den restlichen sechs Fällen konnten diese Symptome nicht gefunden werden. In keinem Fall ließ sich eine Antriebsminderung feststellen, ohne daß eine Schriftversteifung beobachtet worden war. Ferner stellte sich in keinem Fall eine antipsychotische Wirkung vor dem Auftreten der feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese ein (19). Daher faßte HAASE dieses Parkinsonsyndrom in seiner feinmotorischen Ausprägung (Handschrift) als eine "conditio sine qua non" einer in der psychiatrischen Therapie erwünschten Wirkung der Behandlung mit Megaphen (Chlorpromazin) auf.

Nach weiteren Untersuchungen der Handschrift mit anderen Medikamenten kamen HAASE und Mitarbeiter zu der Ansicht, daß die "antipsychotische" Wirkung nicht nur beim Chlorpromazin, sondern bei allen Neuroleptika an das Auftreten einer feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese gebunden ist (21, 22). Wird keine "feinmotorische Störung" erzeugt, so ist ihrer Ansicht nach kein therapeutischer Effekt von den Neuroleptika zu erwarten. Durch Zugabe von Anti-Parkinson-Mitteln in hohen Dosen gelang es ZSCHUCKE (31, 39), dem Mitarbeiter HAASE's, die schon aufgetretene feinmotorische extrapyramidale Hypokinese zu beseitigen. Dabei sah er aber gleichzeitig auch eine Neutralisierung der bereits eingetretenen neuroleptischen Wirkung. Also ist auch das Fortbestehen der feinmotorischen Hypokinese für einen Therapieerfolg notwendig.

Die Dosis, durch die die erste feinmotorische extrapyramidale Hypokinese ausgelöst worden ist, wird als "neuroleptische Schwelle" bezeichnet. Diese "threshold level" (18) ist abhängig einerseits von individueller Empfindlichkeit des Patienten, die vielleicht genetisch determiniert ist, und andererseits von der neuroleptischen Potenz eines Medikamentes. Die "neuroleptische Schwelle" wird also erreicht bei der Dosierung, bei der erstmalig eine feinmotorische Hypokinese auftritt und bei der erst eine Besserung des vorliegenden psychopathologischen Syndroms eintreten kann (24, 31, 32, 39).

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nachprüfung der HAASE'schen Auffassung. Der Zusammenhang zwischen extrapyramidal-feinmotorischen Wirkungen und klinisch-therapeutischem Effekt von Neuroleptika soll genauer untersucht und wie folgt spezifiziert werden:

1. Inwieweit bleibt ein psychischer Effekt aus, solange eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese nicht auftritt, oder anders formuliert: Kann eine in Form der Schriftveränderungen faßbare Beeinträchtigung der Feinmotorik bei gutem therapeutischem Erfolg völlig fehlen?
2. Ist eine antipsychotische Wirkung vor dem Auftreten der feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese möglich?
3. Kann die "neuroleptische Schwelle" immer ermittelt werden?

## II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

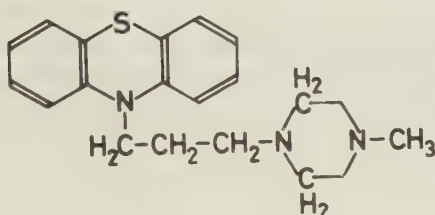
### A. Angewandte Pharmaka

Der Versuch einer Beantwortung dieser Fragestellung soll mit Hilfe einer Untersuchung unternommen werden, die an

psychotischen Patienten mit den Neuroleptika Perazin und Clothiapin durchgeführt wurde.

# 1. Perazin <sup>1</sup>

Perazin ist ein Phenothiazin-Präparat mit einer Methylpiperazinypropyl-Seitenkette. Das Neuroleptikum hat keine Substitution am Phenothiazinring-Gerüst.



N-(3-(1'-Methyl-4'-piperazinyl)-propyl)-phenothiazin

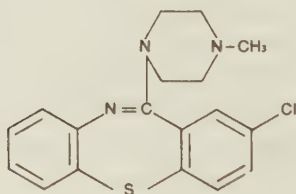
Die Beobachtung der Eigenwirkung des Perazins auf das wache Tier zeigte eine mässige sedative Wirkung sowie eine Verminderung der Spontanaktivität. Reaktionsvermögen und motorische Leistungsfähigkeit werden nicht verändert. Emotionell bedingte Reaktionen werden nicht spezifisch blockiert, aber noch nicht eingeschliffene Reaktionen lassen sich abschwächen (34).

Die in der Berliner psychiatrischen Klinik gewonnenen Erfahrungen mit dem Perazin erbrachten für das Pharmakon gute therapeutische Erfolge und bestätigen die theoretischen Ueberlegungen, dass bei diesem Präparat ein Optimum an Wirksamkeit mit einem Minimum an Begleiteffekten verknüpft sein müsse (12, 29).

Die Dosierung des Perazins entspricht der des Chlorpromazins. Die Verträglichkeit des Perazins ist so ausgezeichnet, daß langfristige Dauerbehandlungen komplikationslos durchgeführt werden konnten. Der therapeutische Effekt macht sich nicht wie beim Chlorpromazin erst nach etwa zehn Tagen, sondern häufig bereits in den ersten Behandlungstagen bemerkbar und ist nicht wie beim Chlorpromazin an einen hypnotischen Effekt gebunden. Der Indikationsbereich ist der gleiche wie beim Chlorpromazin. Besonders gut zu beeinflussen sind Syndrome mit affektiver Erregung, emotionaler Gespanntheit und psychomotorischer Unruhe; darüberhinaus konnten verschiedentlich aber auch depressive Verstimmungen verblüffend schnell beeinflußt werden (29).

## 2. Clothiapin<sup>1</sup>

Bei dem Dibenzothiazepin-Derivat Clothiapin (Versuchsnummer W 108/Hf 2159) handelt es sich um eine neue chemische Verbindung mit der folgenden Formel:



2-Chlor-11(4'-methyl)piperazino-dibenzo(b,f)-(1,4)-thiazepin

---

1. Entumin<sup>®</sup>; Wander, Bern

Die Substanz gehört pharmakologisch in die Gruppe der wirksamen Katalaptika. Beim Tierversuch zeigte sich Clothiapin in seiner katalaptischen Wirkung mehr als fünffach stärker als Chlorpromazin und geringfügig schwächer als Haloperidol (38).

Die starke motilitätsdämpfende Wirkung im Tierversuch sowie die katalaptischen und apomorphin-antagonistischen Eigenschaften der Substanz lassen sie in die Gruppe der Neuroleptika einordnen. Die Erscheinungen am Kreislauf und vegetativen Nervensystem sind vergleichsweise gering. Ungeklärt in seiner praktischen Bedeutung bleibt der starke Serotonin-Antagonismus (4, 37, 38).

#### 8. Überblick über das Krankengut

40 Kranke (21 Frauen und 19 Männer), die zur Aufnahme in die Berliner Klinik kamen und bei denen die Indikation für ein Neuroleptikum gegeben war, wurden während einer Beobachtungszeit von drei Monaten mit Perazin oder Clothiapin (je 20 Kranke) behandelt. Die Häufigkeitsverteilung einiger Variablen ist aus den Tabellen 1 - 4 und den Abbildungen 1 - 3 zu ersehen.

Die Zusammensetzung der Untersuchten zeigt, wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, daß es sich hauptsächlich um schizophrene Psychosen gehandelt hat. Nur drei Patienten (20/23/29) litten an anderen Krankheiten. Bei Patient 39 wurde neben einem endogenen depressiven Verstimmungszustand mit Selbstmordversuch auch eine neurotische Fehlentwicklung diagnostiziert.

Tabelle 1: Diagnosen

| Diagnose                                                                                     | Untersuchungsnummer                                                  | Anzahl der Fälle |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------|
| Schizophrenia simplex                                                                        | 3/5/13/17/22/33/34/36/<br>37/38                                      | 10               |
| Hebephrenie                                                                                  | 1/12/28                                                              | 3                |
| Katatonie                                                                                    | 2/16                                                                 | 2                |
| Paranoid-halluzina-<br>torische Schizo-<br>phrenie                                           | 4/6/7/8/9/10/11/14/15/<br>18/19/21/24/25/26/27/29/<br>30/31/32/35/40 | 22               |
| Hypochondrisches<br>Syndrom                                                                  | 20                                                                   | 1                |
| Depressiver Verstimm-<br>ungszustand bei ab-<br>normer, stimmungsla-<br>biler Persönlichkeit | 23                                                                   | 1                |
| Neurotische Fehlent-<br>wicklung, depressiver<br>Verstimmungszustand<br>mit SV               | 39                                                                   | 1                |
| INSGESAMT:                                                                                   |                                                                      | 40               |

Tabelle 2: Lebensalter

| Alter des<br>Patienten | Untersuchungsnummer                             | Anzahl der<br>Fälle |
|------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| 10 - 20 Jahre          | 1/12/16/27/34/39/                               | 6                   |
| 21 - 30 Jahre          | 2/3/5/7/13/19/21/22/23/<br>25/26/28/29/30/37/40 | 16                  |
| 31 - 40 Jahre          | 9/17/31/32/33/36                                | 6                   |
| 41 - 50 Jahre          | 8/24/35/38                                      | 4                   |
| 51 - 60 Jahre          | 4/6/10/11/14/18                                 | 6                   |
| 61 - 70 Jahre          | 15/20                                           | 2                   |
| INSGESAMT:             |                                                 | 40                  |

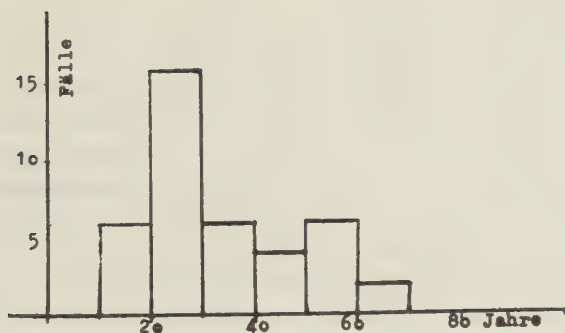


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Lebensalter

Tabelle 2 und Abbildung 1 spiegeln die Lebensalter der Kranken wider. Mit 16 Fällen hat die Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren die meisten Kranken, während die Altersstufe 61 - 70 Jahre mit zwei Kranken die kleinste Gruppe stellt.

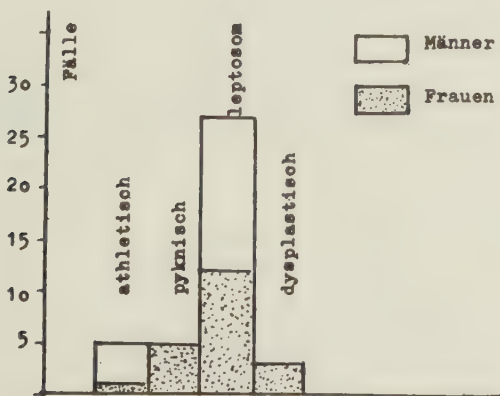


Abb. 2: Einteilung der 19 Patienten und 21 Patientinnen in ihre Konstitutionstypen. Die Leptosomen bildeten die größte Zahl mit 12 Frauen und 15 Männern. Unter den 5 Kranken mit athletischem Körperbau war eine Frau. 5 Frauen waren pyknisch, 3 weitere dysplastisch.

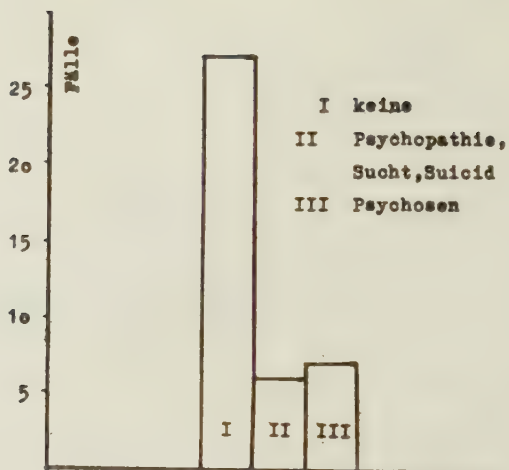


Abb. 3: Die Säulen zeigen die hereditäre Belastung der Kranken

- I: Säulengruppe ohne jegliche familiäre Belastung (Zahl: 27)
- II: Säulengruppe der Kranken aus Familien, in denen Psychopathie, Sucht oder Suicid nachweisbar sind (Zahl: 6)
- III: Säulengruppe der Kranken mit bekannten Psychosen in der biologischen Familie (Zahl 7)

Tabelle 3: Schübe

| Anzahl der Schübe | Untersuchungsnummer                                              | Anzahl der Fälle |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1. Schub          | 3/4/8/10/11/14/16/15/<br>17/18/19/20/22/25/26/<br>28/33/35/38/39 | 20               |
| 2. Schub          | 6/7/12/21/27/31/34/40                                            | 8                |
| 3. Schub          | 1/2/13/23/24/30                                                  | 6                |
| 4. Schub und mehr | 5/9/29/32/36/37                                                  | 6                |
| INSGESAMT:        |                                                                  | 40               |

Tabelle 3 gibt die Anzahl der vorangegangenen Krankheits-schübe an, die zur Einweisung in eine Klinik führten. Bei nichtschizophrenen Psychosen wird die Zahl der Erkrankungen gegeben, die einen Nervenklinaufenthalt erforderlich machten. Beispielsweise handelte es sich bei Patient 23 um ihre dritte Aufnahme in die hiesige Klinik. Zu 39 ist zu vermerken, daß sie seit ihrem 13. Lebensjahr fast ausschließlich in Kinderheimen oder in stationärer Behandlung in einer Nervenklinik war, obwohl diese Erkrankung die erste Erkrankung des nun 17-jährigen Mädchens ist.

Schizophrene Psychosen mit einem chronisch fortschreitenden Verlauf sind in die Rubrik 1. Schub eingereiht, wenn diese nur zur ersten Aufnahme geführt haben.

Tabelle 4: Beginn der jetzigen Erkrankungen

| Beginn vor Aufnahme  | Untersuchungsnummer                | Anzahl der Fälle |
|----------------------|------------------------------------|------------------|
| 1 - 2 Wochen         | 1/2/6/7/9/16/21/28/29/31/<br>32/35 | 12               |
| 2 - 4 Wochen         | 12/24/27/34/36/40                  | 6                |
| 4 - 8 Wochen         | 10/17/19/22/23/25/30/33/37         | 9                |
| 2 - 3 Monate         | 26                                 | 1                |
| 3 - 6 Monate         | 13                                 | 1                |
| 6 -12 Monate         | 3/5/11/38                          | 4                |
| länger als<br>1 Jahr | 4/8/14/15/18/20/39                 | 7                |
| INSGESAMT:           |                                    | 40               |

### C. Methodik

Wie die Fragestellung es vorsieht, wurde der von HAASE ausgearbeitete Handschrifttest und sein Untersuchungschema angewandt. Die Art des Vorgehens (s. Untersuchungsmethodik)

erfuhr jedoch eine Änderung. Um den Zusammenhang zwischen der Feinmotorik und antipsychotischer Wirksamkeit besser objektivieren zu können, wurde die Untersuchung der Feinmotorik von der Beobachtung der antipsychotischen Wirksamkeit getrennt.

### 1. Behandlungsmethodik (und Dosierung)

Die Kranken konnten nur dann in die Untersuchungsreihe aufgenommen werden, wenn der Behandlung mit Perazin oder Dibenzothiazepin eine mindestens zweiwöchige Zeitspanne vorausging, in der sie nicht mit Neuroleptika behandelt worden waren. Vor Einsetzen der Behandlung wurde eine dreitägige Beobachtungszeit angestrebt. Bereiteten die Kranken jedoch zu große pflegerische Schwierigkeiten, so wurde die Beobachtungszeit, falls sie nicht aus der Versuchsreihe genommen werden mußten, abgekürzt.

Die Initial- und Maximaldosierung in mg pro die, die bei der Behandlung der 40 Kranken mit Perazin und Dibenzothiazepin-Derivat verabreicht wurde, zeigt Tabelle 5.

Die Applikationsart war beim Dibenzothiazepin-Derivat ausschließlich und beim Perazin mit zwei Ausnahmen oral. Bei Patient 16 und 29 mußte das Perazin als Injektion intramuskulär verabreicht werden. Patient 16 zeigte eine starke katatonie Symptomatik und Patient 29 eine hochgradige psychomotorische Unruhe bei der Aufnahme. Beide verweigerten anfangs die Einnahme von Medikamenten.

Die Kranken 16 und 36 wurden zunächst mit Perazin und dann mit Clothiapin behandelt. In beiden Fällen sind sowohl die Initial- als auch die Maximaldosen in mg pro die in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Dosierung und Behandlungsdauer

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Medi-<br>kament | Initialdosis<br>in mg | Maximaldosis<br>in mg | Behandlungs-<br>dauer<br>in Wochen |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 1                             | P               | 300                   | 600                   | 5                                  |
| 2                             | C               | 20                    | 150                   | 5                                  |
| 3                             | C               | 20                    | 200                   | 4                                  |
| 4                             | P               | 100                   | 600                   | 12                                 |
| 5                             | P               | 200                   | 600                   | 12                                 |
| 6                             | P               | 200                   | 540                   | 7                                  |
| 7                             | C               | 30                    | 120                   | 5                                  |
| 8                             | P               | 200                   | 700                   | 5                                  |
| 9                             | P               | 200                   | 800                   | 12                                 |
| 10                            | P               | 200                   | 500                   | 7                                  |
| 11                            | C               | 50                    | 150                   | 4                                  |
| 12                            | C               | 30                    | 200                   | 2                                  |
| 13                            | C               | 30                    | 200                   | 4                                  |
| 14                            | C               | 30                    | 150                   | 5                                  |
| 15                            | P               | 100                   | 400                   | 10                                 |
| 16                            | P + C           | 300(P) 40(C)          | 700(P) 140(C)         | 6 + 6                              |
| 17                            | P               | 200                   | 350                   | 5                                  |
| 18                            | P               | 100                   | 350                   | 11                                 |
| 19                            | C               | 30                    | 100                   | 10                                 |
| 20                            | C               | 30                    | 70                    | 6                                  |
| 21                            | C               | 50                    | 200                   | 10                                 |
| 22                            | C               | 30                    | 150                   | 9                                  |
| 23                            | C               | 30                    | 80                    | 4                                  |
| 24                            | P               | 300                   | 450                   | 7                                  |
| 25                            | C               | 30                    | 150                   | 4                                  |
| 26                            | C               | 30                    | 150                   | 6                                  |
| 27                            | P               | 150                   | 350                   | 6                                  |
| 28                            | P               | 500                   | 800                   | 6                                  |
| 29                            | P               | 300                   | 1000                  | 6                                  |
| 30                            | C               | 30                    | 150                   | 4                                  |
| 31                            | C               | 30                    | 150                   | 5                                  |
| 32                            | P               | 400                   | 800                   | 7                                  |
| 33                            | C               | 30                    | 150                   | 6                                  |
| 34                            | C               | 30                    | 150                   | 4                                  |
| 35                            | P               | 200                   | 500                   | 6                                  |
| 36                            | P + C           | 400(P) 60(C)          | 500(P) 120(C)         | 3 + 4                              |
| 37                            | C               | 30                    | 150                   | 4                                  |
| 38                            | P               | 200                   | 800                   | 4                                  |
| 39                            | P               | 100                   | 450                   | 4                                  |
| 40                            | C               | 30                    | 120                   | 4                                  |

Weiter geht aus der Tabelle die Dauer der Behandlung nach Abschluß der Beobachtungen hervor. Die Dauer der Untersuchung der Feinmotorik betrug im Durchschnitt vier Wochen. Nach der zweiten Behandlungswoche verließ Patient 12 die Klinik und West-Berlin. Die Dauer der klinischen Behandlung für die meisten Patienten (25) betrug drei bis sechs Wochen. Fünf Kranke wurden für sieben oder acht Wochen klinisch behandelt und neun Patienten waren länger als acht Wochen in stationärer Behandlung.

## 2. Untersuchungsmethodik

Die Untersuchung der Feinmotorik während der therapiefreien Beobachtungszeit und unter der Behandlung wurde anhand des Untersuchungsschemas nach HAASE durchgeführt. Vom ersten Behandlungstage an erfolgte täglich zur gleichen Tageszeit die Abnahme einer Handschriftprobe bis zum Auftreten feinmotorischer extrapyramidaler Symptomatik. Beim Fehlen einer feinmotorischen hypokinetischen Änderung der Handschrift wird die Gewinnung der Schriftprobe bis zum 20. Behandlungstag fortgesetzt. In der Folgezeit wurden ein bis zwei Handschriftproben pro Woche abgenommen. Mit Ausnahme eines einzigen (Patient 12) wurde jeder Patient über vier Wochen hin beobachtet.

Durch Eintragung in die vorgesehenen Rubriken des Untersuchungsschemas<sup>1</sup> konnte man sich einen Überblick über den Zeitpunkt des Auftretens und die Intensität der Feinmotorik und anderer Begleiteffekte (wie Grobmotorik, vegetative Erscheinungen) verschaffen.

---

1. Das Untersuchungsschema nach HAASE besteht aus 8 DIN A 5-Bögen. Die Bögen enthalten Tabellen über Dosierungen, Verhalten des Patienten, extrapyramidale Manifestationen, vegetative Erscheinungen, spezifische Symptomatik im Verlauf der Psychosen und Therapieerfolge.

Die Handschriftproben enthielten immer den gleichen Text und wurden unter gleichen Bedingungen geschrieben. Die Schreibbedingungen waren: Gleiche Art und Größe des Papiers, der gleiche Kugelschreiber, der das Schreiben ohne Unterbrechung ermöglichte, eine gleiche Schreibunterlage und genügend Raum auf dem gleichen Schreibtisch. Die Patienten verfügten über normale Schreibfähigkeit und konnten einen vierzeiligen Vers innerhalb von vier Minuten dreimal abschreiben. Als Schreibtext wurde der vierzeilige Vers "Der Mai ist gekommen, die Bäume schlagen aus. Da bleibe wer Lust hat, mit Sorgen zu Haus" gewählt.

Die Untersuchung des klinischen Befundes sowie die Beurteilung des Einsetzens der therapeutischen Wirksamkeit der Droge wurden durch die ärztlichen Mitarbeiter der Klinik durchgeführt. Ihnen überlassen wurden auch die Durchführung der Behandlung und die Festlegung der Dosierung je nach Krankheitsbild. Unabhängig und getrennt von der Prüfung der Feinmotorik wurden die klinischen Befunde in die entsprechenden Krankengeschichten eingetragen.

### 3. Auswertungsmethodik

Für die Auswertung der Feinmotorik lagen von jedem Patienten drei Schriftproben aus den letzten Tagen vor der Behandlung vor. Nur der Vergleich mit diesen Schriftproben, die in der therapiefreien Zeit abgenommen worden waren, ermöglicht ein Urteil darüber, ob eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese aufgetreten war oder nicht und welchen Stärkegrad (s. unten) sie erreicht hatte. Die kleinste dieser drei Schriftproben galt als Leerschrift. Diese Wahl des ungünstigsten Ausgangswertes ist dadurch gerechtfertigt, daß es bei der Fragestellung um Schriftverkleinerung schlechthin geht.

Die Bewertung der Schriftproben erfolgte durch Vergleich mit der Leerschrift und wurde nach folgenden Maßstäben durchgeführt:

Leicht (1): Symptome von Steifheit. Ein wenig engere und kleinere Schrift, manchmal nur durch Übereinanderlegen der Blätter wahrzunehmen. In einigen Fällen leichte Verringerung der Rechtschrägheit oder Rechtaufigkeit. Manchmal Zeichen von Tremor.

- a) *Der Mai ist gekommen,  
Die Bäume schlagen aus,*
- b) *Der Mai ist gekommen,  
Die Bäume schlagen aus,*

Abb. 4-1: Beispiel für eine schwache parkinsonistische Veränderung der Handschrift  
a) vor der Behandlung,  
b) 9. Tag der Perazin-Behandlung bei einer Tagesdosis von 400 mg.

Mittel (2): Die gleichen Symptome wie oben gelten in dieser Kategorie, nur wird die Handschrift so eng, daß die ursprüngliche Zeile auf 2/3 bis 3/4 ihrer Länge schrumpft.

- a) *Der Mai ist gekommen,  
Die Bäume schlagen aus*
- b) *Der Mai ist gekommen,  
Die Bäume schlagen aus,*

Abb. 4-2: Beispiel für eine mittelstarke parkinsonistische Veränderung der Handschrift  
a) vor der Behandlung,  
b) 2. Tag der Behandlung mit Clothiapin bei einer Tagesdosis von 60 mg.

Schwer (3): Die gleichen Symptome wie oben, nur schrumpfen die Zeilen auf die Hälfte bis Zweidrittel ihrer Länge vor der Behandlung; die einzelnen Buchstaben verkürzen sich entsprechend. Manchmal ist die Handschrift so versteift, daß sie verzerrt und unleserlich ist. In manchen Fällen konnte der Patient nicht mehr als zwei bis drei Zeilen schreiben, weil Arm und Hand sich so versteiften, daß er nur noch einige zitterige Linien ziehen konnte.

- a) *Der Mai ist gekommen;  
die Bäume schlagen aus,*
- b) *Der Mai ist gekommen.  
die Bäume schlagen aus*

Abb. 4-3: Beispiel für eine schwere parkinsonistische Veränderung der Handschrift  
a) vor der Behandlung,  
b) 22. Tag der Perazin-Behandlung bei einer Tagesdosis von 500 mg.

### III. Untersuchungsergebnisse

#### A. Feinmotorik

Die Auswertung der bei der Untersuchung gewonnenen Schriftproben ergab, daß in 32 der 40 Fälle eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese auftrat. In den übrigen acht Fällen ließ sich eine parkinsonistische Veränderung der Handschrift nicht feststellen.

Tabelle 7 zeigt den Tag der Behandlung, an dem jeweils erstmalig eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese beobachtet wurde. Das Auftreten der Handschriftveränderung

**Tabelle 7: Zeitpunkt des ersten Auftretens der feinmotorischen Störungen**

| Behandlungstag                 | Untersuchungsnummer        | Anzahl der Fälle |
|--------------------------------|----------------------------|------------------|
| 1. Tag                         | 1/12/21/36                 | 4                |
| 2. Tag                         | 2/5/9/19/33/34             | 6                |
| 3. Tag                         | 8/13                       | 2                |
| 4. Tag                         | 6/10/25/29/39              | 5                |
| 5. Tag                         | 4/7                        | 2                |
| 6. - 10. Tag                   | 3/16/24                    | 3                |
| 11. - 15. Tag                  | 15/17/22/26/30/31/32/38/40 | 9                |
| 16. - 20. Tag                  | 20                         | 1                |
| Störungen der Feinmotorik      |                            | 32               |
| Ohne Störungen der Feinmotorik | 11/14/18/23/27/28/35/37    | 8                |
| INSGESAMT:                     |                            | 40               |

fand in 19 Fällen zwischen dem ersten und fünften Behandlungstag statt. In zehn Fällen wurden schriftsymptomatische Veränderungen im Laufe der zweiten Behandlungswoche verzeichnet.

Der Zusammenhang zwischen Feinmotorik und Dosierung ist in Tabelle 8 festgehalten. Sie gibt die verschiedenen Tagesdosierungen wider, bei denen eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese zuerst aufgetreten war. Bei den acht Fällen, bei denen eine Schriftsymptomatik nicht nachgewiesen werden konnte, wurden vier (18/27/28/35) mit Perazin und die restlichen vier (11/14/23/37) mit clothiapin behandelt.

Tabelle 8: Feinmotorik und Dosierung

| PERAZIN             |                               |      | CLOTHIAPIN          |                               |      |
|---------------------|-------------------------------|------|---------------------|-------------------------------|------|
| Tages-<br>dosierung | Untersu-<br>chungs-<br>nummer | Zahl | Tages-<br>dosierung | Untersu-<br>chungs-<br>nummer | Zahl |
| 200 mg              | -                             | -    | 40 mg               | 12                            | 1    |
| 300 mg              | 1/8/9/17                      | 4    | 60 mg               | 2/7/19/21                     | 4    |
| 400 mg              | 4/5/6/10<br>15/26/39          | 7    | 80 mg               | 13/20/34                      | 3    |
| 500 mg              | 16/24/38                      | 3    | 100 mg              | 33                            | 1    |
| 600 mg              | -                             | -    | 120 mg              | 3/40                          | 2    |
| 800 mg              | 32                            | 1    | 160 mg              | 22/25/26<br>30/31             | 5    |
| 900 mg              | 29                            | 1    | 180 mg              | -                             | -    |
| 16                  |                               |      | 16                  |                               |      |

#### B. Antipsychotische Wirksamkeit

Die Durchführung der Behandlung mit Perazin und Clothiapin zeigte, dass die Beeinflussung einiger charakteristischer Symptome (z.B. Wahnideen, Halluzinationen, affektive Spannung, Autismus, Persönlichkeitsstörungen, Antriebsstörungen wie Stereotypien, Maniriertheiten und Grimassieren, psychomotorische Erregung und depressive Verstimmung) im Vordergrund standen. Hier soll jedoch nur eine allgemeine Betrachtung des therapeutischen Gesamterfolges gemacht werden, ohne die Spezifizität der therapeutischen Wirksamkeit im einzelnen zu beurteilen.

Der erzielte therapeutische Erfolg wurde in folgende Remissionsgrade unterteilt: 1. Voll-, 2. Sozial-, 3. Teilremission und 4. Unverändert. Die Zugehörigkeit eines erreichten Behandlungserfolges zu einer der vier Remissionsgrade (s. Tabelle 10 und Abb. 7) wurde nach folgenden Kriterien bestimmt:

1. Vollremission (15 Fälle, 37,5 %) bedeutet nicht nur eine vollständige Kompensation des psychischen Zustandes, bei dem keine Anhaltspunkte für Restsymptomatik oder Defektzeichen am Ende der Beobachtungszeit zu eruieren waren, sondern auch die Wiederherstellung des Zustandes vor Beginn der jeweiligen Erkrankung.

2. Sozialremission (12 Fälle, 30 %). Darunter wurde eine weitgehende oder deutliche Besserung des psychischen Zustandes verstanden, die die Entlassung rechtfertigte. Es konnten geringe Defektzeichen am Ende der Beobachtungszeit bestehen bleiben.

3. Teilremission (9 Fälle, 22,5 %). Die Kranken, die klinisch gebessert und sich innerhalb der Station gut angepaßt hatten, sind hier eingeordnet. Beispielsweise konnten Wahnideen weiterhin bestehen, während Halluzinationen abgeklungen waren.

4. Unverändert. Darunter befanden sich vier Kranke (10 %), bei denen bei Beendigung der Beobachtung keine wesentliche Veränderung des Krankheitsbildes festzustellen war.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des therapeutischen Gesamterfolges

| Therapeutischer Gesamterfolg | Untersuchungsnummer                           | Anzahl der Fälle |
|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| 1. Vollremission             | 6/7/10/16/17/20/21/23<br>24/26/27/28/31/35/40 | 15 ( 37,5%)      |
| 2. Sozialremission           | 1/5/9/11/15/19/22/25<br>29/30/32/36           | 12 ( 30 %)       |
| 3. Teilremission             | 2/3/4/12/13/14/18/34/38                       | 9 ( 22,5%)       |
| 4. Unverändert               | 8/33/37/39                                    | 4 ( 10 %)        |
| INSGESAMT:                   |                                               | 40 (100 %)       |

### C. Beziehung zwischen Störungen der Feinmotorik und antipsychotischer Wirksamkeit

Die Analyse des gewonnenen Materials ließ im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen extrapyramidal-feinmotorischer Hypokinese und antipsychotischer Wirksamkeit verschiedene Möglichkeiten erkennen. Eine Gegenüberstellung der Störungen der Feinmotorik und der antipsychotischen Wirksamkeit (Tabellen 11 und 12) führen auf folgende Gesichtspunkte:

Bei 29 Fällen wurde sowohl eine extrapyramidal-feinmotorische Änderung der Handschrift als auch eine Änderung des psychopathologischen Bildes registriert. Unter Berücksichtigung des Zeitfaktors teilen sich diese 29 Fälle wie folgt auf:

- Typ 1 20 Fälle, bei denen die feinmotorischen Änderungen früher als die therapeutische Wirksamkeit der Droge auftraten.
- Typ 2 2 Fälle mit gleichzeitigem Auftreten von feinmotorischer Hypokinese und antipsychotischer Wirksamkeit.
- Typ 3 7 Fälle, bei denen sich erst eine therapeutische Wirkung bemerkbar machte und danach feinmotorische Handschriftveränderung einsetzte.

Neben den oben genannten 29 Fällen und ihren verschiedenen Erscheinungsformen konnten weitere drei Typen bei den restlichen elf Fällen unterschieden werden:

- Typ 4 Ein Fall (Patient 37) ohne eine Einengung oder Zitterigkeit der Handschrift als Zeichen der Wirkung der feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese und ohne therapeutischen Erfolg.
- Typ 5 3 Fälle mit Veränderungen der Feinmotorik bei Fehlen des therapeutischen Erfolges.
- Typ 6 7 Fälle, bei denen eine Beeinflussung des psycho-

pathologischen Bildes beobachtet wurde, ohne daß eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese registriert werden konnte.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen feinmotorischen und therapeutischen Wirkungen unter Berücksichtigung des Zeitfaktors

| Gruppe                                                                                                     | Untersuchungsnummer                                       | Zahl |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------|
| 1. Feinmotorische Hypokinese früher als therapeutische Wirkung beobachtet                                  | 1/2/3/4/5/6/7/9/12/13<br>16/19/21/22/24/25/29/34<br>36/38 | 20   |
| 2. Feinmotorische und therapeutische Wirkung gleichzeitig aufgetreten                                      | 10/30                                                     | 2    |
| 3. Therapeutische Wirksamkeit zuerst notiert und danach Auftreten einer feinmotorischen Schriftveränderung | 15/17/20/26/31/32/40                                      | 7    |
| 4. Feinmotorische Hypokinese und therapeutischer Erfolg fehlen                                             | 37                                                        | 1    |
| 5. Feinmotorische Wirkung registriert, aber ohne therapeutischen Erfolg                                    | 8/33/39                                                   | 3    |
| 6. Fehlen der feinmotorischen Hypokinese bei gutem therapeutischen Erfolg                                  | 11/14/18/23/27/28/35                                      | 7    |
| INSGESAMT:                                                                                                 |                                                           | 40   |

Tabelle 12: Das erste Auftreten feinmotorischer extrapyramidaler Hypokinese zusammengefaßt und dem Zeitpunkt der ersten Beobachtung von antipsychotischem Effekt gegenübergestellt.

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Medi-<br>kament | Erstes Auftreten<br>feinmotorischer<br>extrapyramidaler<br>Hypokinese |                     | Erste Beobach-<br>tung von anti-<br>psychotischem<br>Effekt |                     |
|-------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|
|                               |                 | Dosis<br>in mg                                                        | Behand-<br>lungstag | Dosis<br>in mg                                              | Behand-<br>lungstag |
| 1                             | P               | 300                                                                   | 1                   | 600                                                         | 5                   |
| 2                             | C               | 50                                                                    | 2                   | 120                                                         | 7                   |
| 3                             | C               | 120                                                                   | 10                  | 200                                                         | 18                  |
| 4                             | P               | 400                                                                   | 5                   | 600                                                         | 41                  |
| 5                             | P               | 400                                                                   | 2                   | 600                                                         | 11                  |
| 6                             | P               | 350                                                                   | 4                   | 350                                                         | 9                   |
| 7                             | C               | 60                                                                    | 5                   | 110                                                         | 13                  |
| 8                             | P               | 300                                                                   | 3                   | -                                                           | -                   |
| 9                             | P               | 300                                                                   | 2                   | 700                                                         | 67                  |
| 10                            | P               | 350                                                                   | 4                   | 350                                                         | 4                   |
| 11                            | C               | -                                                                     | -                   | 150                                                         | 20                  |
| 12                            | C               | 30                                                                    | 1                   | 200                                                         | 19                  |
| 13                            | C               | 80                                                                    | 3                   | 150                                                         | 15                  |
| 14                            | C               | -                                                                     | -                   | 150                                                         | 17                  |
| 15                            | P               | 400                                                                   | 15                  | 400                                                         | 7                   |
| 16                            | P               | 500                                                                   | 7                   | 135                                                         | 66                  |
| 17                            | P               | 300                                                                   | 13                  | 300                                                         | 5                   |
| 18                            | P               | -                                                                     | -                   | 350                                                         | 18                  |
| 19                            | C               | 50                                                                    | 2                   | 40                                                          | 30                  |
| 20                            | C               | 70                                                                    | 20                  | 60                                                          | 7                   |
| 21                            | C               | 50                                                                    | 1                   | 160                                                         | 29                  |
| 22                            | C               | 150                                                                   | 11                  | 120                                                         | 17                  |
| 23                            | C               | -                                                                     | -                   | 80                                                          | 11                  |
| 24                            | P               | 450                                                                   | 10                  | 450                                                         | 12                  |
| 25                            | C               | 150                                                                   | 4                   | 150                                                         | 7                   |
| 26                            | C               | 150                                                                   | 11                  | 150                                                         | 4                   |
| 27                            | P               | -                                                                     | -                   | 300                                                         | 6                   |
| 28                            | P               | -                                                                     | -                   | 800                                                         | 15                  |
| 29                            | P               | 1000                                                                  | 4                   | 1000                                                        | 6                   |
| 30                            | C               | 150                                                                   | 11                  | 150                                                         | 11                  |
| 31                            | C               | 150                                                                   | 11                  | 150                                                         | 14                  |
| 32                            | P               | 800                                                                   | 11                  | 800                                                         | 5                   |
| 33                            | C               | 100                                                                   | 2                   | -                                                           | -                   |
| 34                            | C               | 80                                                                    | 2                   | 150                                                         | 5                   |
| 35                            | P               | -                                                                     | -                   | 300                                                         | 2                   |
| 36                            | P               | 400                                                                   | 1                   | 120                                                         | 35                  |
| 37                            | C               | -                                                                     | -                   | -                                                           | -                   |
| 38                            | P               | 450                                                                   | 12                  | 600                                                         | 20                  |
| 39                            | P               | 400                                                                   | 4                   | -                                                           | -                   |
| 40                            | C               | 120                                                                   | 12                  | 100                                                         | 4                   |

#### D. Kasuistiken

Die verschiedenen Formen der Beziehung zwischen der Feinmotorik und der antipsychotischen Wirksamkeit (s. Tab. 11, S. 26) sollen nun mit kasuistischen Beispielen belegt werden.

##### 1. Beispiel für das Auftreten einer feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese vor einer antipsychotischen Wirksamkeit

Der 23-jährige Herr L. (Patient 2, Kr.Ges. 557/64) bot ein katatonies Bild mit hebephrener Symptomatik. Er zeigte einen abwesenden und verschlossenen Gesichtsausdruck mit nach oben gerichtetem Blick. Seine Stimme war äußerst leise und monoton, die Sprache und Gestik stark verlangsamt. Der Grundantrieb war erheblich vermindert. Er verhielt sich völlig autistisch und mutistisch und sah sich nur manchmal mißtrauisch im Untersuchungszimmer um. Bei dem autistischen und mutistischen Zustandsbild konnten Denken und Intelligenz sowie mnestiche Funktionen nicht beurteilt werden. Auch die Wahrnehmung und Aufmerksamkeit ließ sich nicht mit Sicherheit beurteilen. Man hatte den Eindruck, daß er sich zumindest zeitweise mit irgendetwas beschäftigte. Dabei war aber nicht zu entscheiden, ob er aufgrund paranoider oder halluzinatorischer Erlebnisse abgelenkt wurde. Seine Stimme war indifferent bis subdepressiv. Es bestand auch ein motiviertes läppisches Grimassieren und eine affektive Verflachung.

Internistisch und neurologisch konnten keine pathologischen Befunde erhoben werden. Nach drei therapiefreien Tagen der Beobachtung wurde eine Kur mit 20 mg Clothiapin eingeleitet. Schon am zweiten Behandlungstag, bei einer Tagesdosis von 50 mg, trat eine extrapyramidal-feinmotorische Hypokinese auf. Am siebenten Behandlungstag (120 mg/die) war eine geringfügige Besserung des Krankheitsbildes festzustellen.

Der Patient sprach etwas mehr. Eine Woche später verblaßte die Kontaktarmut weiter. So ging er gelegentlich ins Stationszimmer und wurde aufgeschlossener, kontaktbereiter und gesprächiger. Jedoch verfiel der Patient wieder in seinen Autismus, sobald jemand das Zimmer betrat.

Im weiteren Verlauf der Behandlung sprach der Patient deutlicher und lauter. In der vierten Behandlungswoche bei einer Tagesdosis von 150 mg Clothiapin zeigte sich eine eindrucksvolle Änderung des psychopathologischen Befundes. Der Patient war jetzt in seinem Antrieb fast normalisiert. Er war kontaktfähig und konnte erstmalig laut und frei sprechen. Er befand sich in gehobener Stimmung. "Ich fühle mich freier und blicke wieder froh in die Zukunft. Vorher war alles zusammengepreßt".

*Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,*

Stärkegrad 0 vor der Behandlung

*Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,*

Stärkegrad 1 am 2. Behandlungstag bei 80 mg Clothiapin

*Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,*

Stärkegrad 2 am 12. Behandlungstag bei 150 mg Clothiapin

*Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,*

Stärkegrad 3 am 35. Behandlungstag bei 100 mg Clothiapin

Abb. 5 - Kasuistik 1: Beispiel für die verschiedenen Grade von parkinsonistischer Handschriftveränderung unter der Clothiapin-Therapie in Abhängigkeit von der Dosierung und der Behandlungsdauer. Feinmotorik vor antipsychotischer Wirkung beobachtet (Patient 2: Kr. Ges 557/64).

## 2. Beispiel für das gleichzeitige Auftreten der feinmotorischen und der therapeutischen Wirkungen

Bei Frau St. (Patient 10; Kr. Ges. 1198/64) wurde eine paranoid-halluzinatorische Psychose im Involutionalter diagnostiziert. Die 53-jährige Pyknikerin erkrankte sechs Wochen vor ihrer Einweisung in die Klinik. Sie wurde unruhig, unsicher auf ihrem Arbeitsplatz, nervös, ängstlich und leicht erregbar. Sie grübelte viel "Über alle möglichen Dinge" nach und war "durcheinander". Hinzu kamen Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit und Palpitationen. Eine Woche vor der Aufnahme hörte sie Stimmen, die ihr befahlen, "Schluß zu machen". Die Angstzustände verstärkten sich. Außerdem spürte sie eine magnetische Wirkung auf ihrem Körper. Sie hatte "ein komisches prickelndes Gefühl" am Hinterkopf.

Die internistisch-neurologische Untersuchung ergab keine Anfälligkeiten. Routinemäßige Laboruntersuchungen waren im Normbereich. Nur die BSG war mit 26/52 mm leicht erhöht. EEG-Ableitungen zeigten keinen pathognostisch verwertbaren Befund.

Vier Tage nachdem eine Perazin-Kur (350 mg/die) eingeleitet worden war, wurde die Patientin ruhiger und hatte keine Angst mehr. Sie schlief sehr gut. Gleichzeitig wurde eine extrapyramidale feinmotorische Symptomatik im Sinne einer Schrifteinengung beobachtet.

Tremor, Rigor an beiden Armen, versteifte Haltung und Hypokinese wurden am 12. Behandlungstag (unter 500 mg/die Perazin) registriert. Am 17. Behandlungstag waren keine Phoneme mehr feststellbar. Nach dreimaligen Wochenendbelastungsurlaub wurde die Patientin mit einer Erhaltungsdosis von 200 mg/die Perazin entlassen - frei von jeglicher psychotischen Symptomatik.

### 3. Beispiel für das Auftreten der feinmotorischen Hypokinese erst nach Eintreten der antipsychotischen Wirksamkeit

Herr S. (Patient 31; Kr. Ges. 725/64) war ein 35-jähriger Maler, der an einer Schizophrenie litt. Aus seiner Vorgeschichte ist zu erwähnen, daß sein Vater, der Alkoholiker war, im Dezember 1963 tödlich verunglückte, wobei es sich um einen fraglichen Suicid mit Leuchtgas handelte.

Nach Abschluß der Volksschule behann er zunächst eine Lehre als Ziseleur; er unterbrach die Lehre, um eine Ausbildung in Malerei an der Hochschule für Bildende Künste zu beginnen. Zuletzt war er als freiberuflicher Maler tätig, wobei er sich in den letzten zehn Jahren sein Geld häufig durch Nebenverdienste als Garderobier und dergleichen erwarb. Jedoch bestanden nach Abschluß des Examens seiner Ehefrau als Lehrerin keine finanziellen Sorgen mehr.

Der Kranke kam zur Aufnahme, weil er zunehmend der Umgebung durch eine starke Antriebssteigerung auffiel. Plötzlich fing er an, pausenlos konfus, unverständlich, aber bedeutungsvoll zu reden. In diesem unaufhörlichen, kaum zu unterbrechenden Redeschwall war kein Zusammenhang zu erkennen, da eine hochgradige Ideenflucht und Zerfahrenheit bei einem beschleunigten Gedankenablauf im Vordergrund standen. Er erzählte von merkwürdigen Erlebnissen, schlief nicht mehr, ernährte sich in den letzten Tagen nur noch von Wasser und Milch und beging unsinnige Handlungen. Zum Beispiel schleuderte er grundlos Gegenstände durch das Fenster auf die Straße. Es bestanden auch akustische Halluzinationen und Personenverkennungen, indem der Patient Passanten als Vater oder Mutter zu erkennen glaubte.

Bei der Aufnahme war der Patient internistisch und neurologisch ohne pathologischen Befund.

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,  
Stärkegrad 0 vor der Behandlung (Leerschrift)

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,  
Stärkegrad 0 am 1. Behandlungstag bei 50 mg Clothiap:

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,  
Stärkegrad 0 am 4. Behandlungstag bei 150 mg Clothiap,  
Erste deutliche Besserung der Psychose beobachtet

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,  
Stärkegrad 1 am 11. Behandlungstag bei 150 mg Clothiap,  
Erste Manifestationen einer feinmotorischen Hypokinese

Abb. 6 - Kasuistik 3: Beispiel für das Auftreten einer  
feinmotorischen Hypokinese erst nach Eintreten  
der antipsychotischen Wirksamkeit (Patient 31;  
Kr. Ges. 725/64)

Psychopathologisch bestand neben der Antriebssteigerung  
eine Logorrhoe mit Wort- und Klangassoziationen, sowie  
Merksprüchen mit Reimereien. Der Kranke wirkte paralog.  
Bei vorwiegend gehobener Stimmungslage war er affektin-  
quat: freundlich-joviales Verhalten wechselte sich mit  
reizter mißtrauischer Stimmung sowie auch mit hochgrad

Erregungszuständen. Er fühlte sich von seinen Mitpatienten beobachtet. Nach Aufforderung zeichnete er mit Bleistift ein bizarres Bild, das er "Herbstfrau" titulierte.

Nach der üblichen therapiefreien Beobachtungszeit wurde eine Kur mit Clothiopin eingeleitet (50 mg/die). Am vierten Behandlungstag (150 mg/die) wurde eine deutliche Besserung der Psychose beobachtet: Der Rededrang ging zurück und die paranoiden Beziehungserlebnisse bestanden nicht mehr. Am siebenten Behandlungstag (150 mg/die) klangen die Antriebssteigerung und die maniforme Symptomatik weitgehend ab,

Am elften Behandlungstag (150 mg/die) trat die Feinmotorik erstmals auf.

18 Tage nach Anfang der Behandlung war der Patient so gebessert, daß er nachmittags in sein Atelier fahren durfte, um dort zu arbeiten. Nach weiterer Stabilisierung des psychischen Befundes wurde Herr S. nach Abschluß der Clothiopin-Kur mit völliger Remission entlassen.

#### 4. Beispiel für das Fehlen der feinmotorischen Hypokinese beim Ausbleiben der therapeutischen Erfolges

Der leptosome 24-jährige Herr S. (Patient 37; Kr. Ges. 762/64) befand sich jetzt zum vierten Male in klinischer Behandlung mit einer Exacerbation einer Schizophrenia simplex. Der Kranke klagte über hartnäckige Schlafstörungen, Arbeitsunlust, Konzentrationsstörungen, Antriebsverlust. Er litt an Angst- und Insuffizienzgefühlen, wechselnden Körpermißempfindungen und hatte Veränderungserlebnisse. Es bestand auch ein depressives Syndrom und zwanghaftes Grübeln.

Nach der therapiefreien Beobachtungszeit wurde mit einer Behandlung mit 30 mg/die Clothiapinmedikation begonnen. Obwohl die Behandlung mit diesem Präparat für 30 Tage (davon 21 Tage bei einer Maximaldosierung von 150 mg/die) durchgeführt wurde, blieb das Krankheitsbild unbeeinflusst. Aber nicht nur die Besserung blieb aus, sondern auch die feinmotorische Handschriftveränderung konnte nicht verzeichnet werden.

5. Beispiel einer extrapyramidal-feinmotorischen Hypokinese (Handschrifteinkengung) beim Fehlen eines therapeutischen Effektes.

Fräulein S. (Patient 8; Kr. Ges 580/64) war eine 50-jährige, jünger aussehende Patientin von lepto-athletischem Habitus. Sie kam zur Aufnahme wegen einer paranoid-halluzinatorischen Psychose im Involutionenalter. Ihre Mimik und Gestik waren etwas ängstlich, aber nicht grob auffällig. Es bestand keine Desorientiertheit und keine Störungen des Alt- und Neugedächtnisses. Das Zeitgitter war erhalten. Der Gedankengang war formal geordnet und kohärent, bei Schilderungen der Wahnhalte jedoch sprunghaft. Inhaltlich beschäftigte sich die Patientin ausschließlich mit ihren wahnhaften Beziehungs- und Bedeutungserlebnissen. Sie glaubte, daß alle Welt wisse, sie habe einmal einen wider-natürlichen GV gehabt. Man spräche über sie, sie sei eine Hure und überall sei etwas gegen sie im Gange. Durch die Beeinträchtigungsideen war die Patientin reaktiv depressiv, war sehr gequält und brach mehrfach in Tränen aus. Sie litt unter akustischen Halluzinationen und fühlte sich auch in ihrer Wohnung beobachtet: man höre sie auch mit einem Tonband ab. Ihre Wahnideen waren systematisiert und seit etwa drei Jahren unkorrigierbar fixiert. Sie hatte keine Krankheitseinsicht. Obschon es aufgrund des Wahnsystems und der Phoneme zu erheblichen Verhaltensstörungen und Fehlhandlungen gekommen war, war die

Persönlichkeitsstruktur auffallend gut erhalten. Auch ein affektiver Defekt fehlte. Solange die Patientin nicht in ihre Wahnideen verfiel, war sie freundlich, höflich und dabei etwas schüchtern und selbstunsicher.

Eine Perazin-Kur wurde mit 100 mg/die eingeleitet. Am dritten Behandlungstag wurde bei einer Tagesdosis von 300 mg Perazin eine extrapyramidal-feinmotorische Hypokinese ausgelöst. Sieben Tage später konnte man einen sehr leichten Rigor und Tremor der Hände beobachten. Gleichzeitig klagte die Patientin über Müdigkeit, Mattigkeit und Lustlosigkeit. Die Tagesdosis betrug 500 mg. Aber die psychopathologischen Erlebnisse bestanden unkorrigiert fort. Auch nach dem Abschluß der Beobachtung der Feinmotorik drei Wochen später (Tagesdosis 700 mg Perazin) war keine Besserung des Krankheitsbildes zu beobachten.

#### 6. Beispiel für das Fehlen einer parkinsonistischen Handschрифthemmung bei gutem therapeutischem Erfolg

Fräulein L. (Patient 23; Kr. Ges. 683/64) war eine 24-jährige Asthenikerin, die wegen depressiven Verstimmungszustandes bei abnormer stimmungslabiler Persönlichkeit zur stationären Beobachtung und Behandlung kam.

Unter zunehmenden äußeren Belastungen - Spannungen mit ihrem Verlobten, Differenzen auf der Arbeitsstelle - wurde die Patientin gereizter, lustloser und dann depressiv. Hinzu kam ein morgendliches Erbrechen. Die Patientin glaubte schließlich schwanger zu sein, was zu weiteren Auseinandersetzungen zwischen ihr und ihrem Verlobten Anlaß gab, da vom Verlobten angenommen wurde, daß die Patientin ihn damit zur Ehe zwingen wolle. In der letzten Woche vor der Klinikeinweisung lebte die Patientin fast nur im Streit mit ihrem Verlobten.

Bei der Aufnahme war der Grundantrieb gesteigert: Unruhig und laut jammernd lief die Patientin durch das Zimmer. Der Gedankenablauf war beschleunigt. Inhaltliche Denkstörungen lagen nicht vor. Die Affektlage war bil; stimmungsmäßig erschien sie klagsam, depressiv und gereizt.

Während der drei therapiefreien Tage stellte sich keine Änderung des psychopathologischen Zustandes ein.

Unter der Behandlung mit Clothiapin, die mit einer Initialdosis von 20 mg/die eingeleitet wurde, trat schnell eine Beruhigung ein. Die erste Besserung des Krankheitsbildes wurde am elften Behandlungstag (Dosierung 80 mg) beobachtet. Nachdem mehrere Belastungsurlaube gut getragen wurden und eine ausreichende psychische Stabilisierung eingetreten war, wurde die Patientin aus stationärer Behandlung entlassen. Die psychische Stabilisierung war so gut, daß eine medikamentöse Weiterbehandlung nicht für erforderlich gehalten wurde.

Während der Behandlung wurde keine extrapyramidale feinmotorische Einengung der Handschrift ausgelöst.

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,

Stärkegrad 0 vor der Behandlung

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus.

Stärkegrad 0 am 1. Behandlungstag bei 30 mg Clothiapin

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,

Stärkegrad 0 am 14. Behandlungstag bei 80 mg Clothiapin

Der Mai ist gekommen,  
die Bäume schlagen aus,

Stärkegrad 0 am 28. Behandlungstag bei 80 mg Clothiapin

Abb. 7 - Kasuistik 6: Beispiel für das Fehlen der parkinsonistischen Handschriftveränderung unter der Clothiapin-Behandlung (Patientin 23; Kr. Ges. 683/64)

## E. Grobmotorik

### 1. Hypokinetisch - hypertone Symptome

Extrapyramidale grobmotorische Symptome wie Akinesie, Rigor, Tremor und Akathisie traten in zwölf Fällen (1/2/10/16/19/21/22/25/26/33/34/38) auf.

Tabelle 9(a): Gezeigt sind die Häufigkeitsdaten der grobmotorischen extrapyramidalen Symptomatik (Akinesie, Rigor, Tremor und Akathisie)

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Alter<br>in<br>Jahren | Ge-<br>schlecht | Körper-<br>bautyp | Dosie-<br>rung | Tag des<br>Auftritts |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------|----------------------|
| 1                             | 17                    | w               | dyspla-<br>stisch | 500 mg P       | 22                   |
| 2                             | 23                    | m               | leptosom          | 120 mg C       | 13                   |
| 10                            | 53                    | w               | pyknisch          | 500 mg P       | 13                   |
| 16                            | 15                    | w               | leptosom          | 500 mg P       | 7                    |
| 19                            | 25                    | w               | leptosom          | 100 mg C       | 24                   |
| 21                            | 22                    | m               | leptosom          | 150 mg C       | 12                   |
| 22                            | 27                    | m               | leptosom          | 150 mg C       | 6                    |
| 25                            | 25                    | m               | leptosom          | 150 mg C       | 14                   |
| 26                            | 25                    | m               | leptosom          | 150 mg C       | 12                   |
| 33                            | 32                    | m               | leptosom          | 100 mg C       | 21                   |
| 34                            | 16                    | m               | leptosom          | 120 mg C       | 7                    |
| 38                            | 43                    | w               | athletisch        | 600 mg P       | 19                   |

Die zwölf Patienten waren vorwiegend von leptosomen Typus (Tabelle 9(a)). Ihr Alter lag hauptsächlich unter 30 Jahren. Die stärkere kataleptische Wirkung des Clothiapins gegenüber Perazin spiegelte sich in der Beobachtung wider, daß acht der zwölf Patienten mit Clothiapin behandelt wurden. Dies entspricht der vorherrschenden Meinung, daß je stärker die Potenz eines Neuroleptikums ist, um so mehr extrapyramidale Symptome zu erwarten sind (1, 24, 32). Auch traten diese parkinsonistischen Symptome meist erst ab der zweiten Behandlungswoche auf. Es sei hinzugefügt, daß subjektiv störende, grobmotorische extrapyramidale Symptome bei Akineton-Gabe<sup>1</sup> immer verschwanden, ohne den therapeutischen Erfolg zu beeinträchtigen.

1. Akineton<sup>®</sup>; Knoll, Ludwigshafen

## 2. Dyskinetische Reaktionen

Tabelle 9(b): Die Häufigkeitsdaten der  
dyskinetischen Reaktionen

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Alter<br>in<br>Jahren | Ge-<br>schlecht | Körper-<br>bautyp | Dosie-<br>rung | Tag des<br>Auftretens |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|----------------|-----------------------|
| 2                             | 23                    | m               | leptosom          | 90 mg C        | 4                     |
| 12                            | 20                    | m               | leptosom          | 110 mg C       | 3                     |
| 16                            | 15                    | w               | leptosom          | 300 mg P       | 2                     |
| 21                            | 22                    | m               | leptosom          | 60 mg C        | 2                     |
| 22                            | 27                    | m               | leptosom          | 20 mg C        | 4                     |

In fünf Fällen (2/12/16/21/22) traten dyskinetische Reaktionen auf. Diese "excito-motorischen Symptome" (8) wurden ausschließlich bei leptosomen, jugendlichen Kranken beobachtet. Der Zeitpunkt des Auftretens der hyperkinetisch-dystonen Syndrome lag immer in den ersten vier Behandlungstagen.

Beispiel: Bei dem 22-jährigen Herrn K. (Patient 21; Kr. Ges. 667/64), einem Studenten der Theaterwissenschaft, Theologie und Publizistik mit paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie, kam es mehrfach zu hyperkinetisch-dystonen Syndromen.

Die Einleitung der Kur mit Clothiapin bei dem asthenischen Studenten mit schmalen, eingefallenen Wangen und weit aufgerissenen Augen erfolgte mit einer Initialdosis von 50 mg/die. Diese Dosis genügte, eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese auszulösen. Am zweiten Behandlungstag bei einer Dosierung von 60 mg traten plötzlich sehr starke Verkrampfungen auf. Der Mund, die Zunge und der Brustkorb wurden betroffen. Die Zunge

war bläulich verfärbt und hing aus dem Mund heraus. Weiterhin war eine Verkrampfung des Platysma und zum Teil der gesamten vorderen Halsmuskulatur zu beobachten. Während der Fortführung der Kur kam es fast täglich (Behandlungstag 5, 6, 7, 9, 13, 15, 19 - jeweils 150 mg/die) zu diesem schweren extrapyramidal-motorischen Syndrom im Mund-Zungen-Bereich. Einmal mußte im Abstand von 10 Minuten 10mg Akineton zweimal i.m. gegeben werden, um die Dyskinesie zu beseitigen.

Es bestanden auch erhebliche vegetative Erscheinungen, so zum Beispiel Hypersalivation, Mydriasis, Hautblässe und Tachykardie.

#### F. Begleiterscheinungen

Tabelle 13 vermittelt einen Überblick über die vegetativen Erscheinungen, die bei der Untersuchung registriert worden waren.

Tabelle 13: Einige Begleiteffekte der Medikamente, die während der Untersuchung beobachtet wurden.

C = Clothiapin  
P = Perazin

- = vermindert  
o = der Norm entsprechend  
+ = gesteigert

| Untersuchungs-<br>nummer | Medikament | Sehstörung | Durst | Appetit | Diurese | Transpiration | Hypersali-<br>vation | Blutdruckabfall | Gewichts-<br>zunahme | Obstipation |
|--------------------------|------------|------------|-------|---------|---------|---------------|----------------------|-----------------|----------------------|-------------|
| 1                        | P          | +          | +     | o       | o       | o             | o                    | o               | o                    | +           |
| 2                        | C          | o          | o     | +       | o       | +             | o                    | o               | +                    | +           |
| 3                        | C          | +          | +     | +       | o       | o             | o                    | o               | +                    | +           |
| 4                        | P          | o          | +     | +       | +       | o             | o                    | +               | +                    | +           |
| 5                        | P          | +          | o     | -       | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 6                        | P          | o          | +     | -/+     | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 7                        | C          | +          | o     | o       | o       | o             | o                    | o               | +                    | +           |
| 8                        | P          | o          | o     | +       | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 9                        | P          | +          | o     | o       | o       | o             | +                    | +               | +                    | +           |
| 10                       | P          | o          | o     | o       | o       | +             | o                    | +               | +                    | o           |
| 11                       | C          | +          | o     | +       | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 12                       | C          | o          | o     | +       | o       | o             | +                    | +               | +                    | o           |
| 13                       | C          | o          | +     | o       | +       | o             | o                    | o               | +                    | +           |
| 14                       | C          | +          | o     | o       | o       | o             | o                    | o               | o                    | +           |
| 15                       | P          | +          | o     | o       | o       | o             | o                    | o               | +                    | o           |
| 16                       | P          | o          | +     | +       | +       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 17                       | P          | o          | o     | +       | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 18                       | P          | o          | +     | +       | o       | o             | +                    | +               | +                    | o           |
| 19                       | C          | +          | o     | o       | o       | o             | o                    | o               | +                    | +           |
| 20                       | C          | o          | o     | +       | o       | o             | o                    | +               | +                    | +           |
| 21                       | C          | +          | o     | +       | o       | +             | +                    | o               | +                    | +           |
| 22                       | C          | +          | o     | +       | -       | +             | +                    | o               | +                    | +           |
| 23                       | C          | o          | +     | +       | +       | +             | o                    | -               | +                    | o           |
| 24                       | P          | +          | o     | +       | o       | o             | o                    | +               | +                    | o           |
| 25                       | C          | +          | +     | +       | +       | +             | +                    | o               | +                    | +           |
| 26                       | C          | +          | +     | +       | o       | +             | +                    | o               | +                    | +           |
| 27                       | P          | +          | o     | +       | o       | o             | o                    | o               | +                    | o           |
| 28                       | P          | o          | +     | +       | o       | o             | o                    | o               | +                    | o           |
| 29                       | P          | +          | o     | +       | o       | o             | -                    | +               | o                    | o           |
| 30                       | C          | o          | +     | o       | +       | o             | o                    | o               | +                    | o           |
| 31                       | C          | +          | o     | +       | o       | o             | +                    | o               | o                    | +           |
| 32                       | P          | o          | +     | -/+     | o       | o             | -                    | o               | +                    | o           |
| 33                       | C          | +          | o     | +       | +       | o             | +/-                  | o               | +                    | +           |
| 34                       | C          | +          | o     | +       | o       | +             | -                    | o               | +                    | o           |
| 35                       | P          | +          | o     | +       | o       | o             | o                    | o               | +                    | +           |
| 36                       | P          | o          | o     | +       | o       | o             | +                    | +               | +                    | o           |
| 37                       | C          | +          | +     | +       | +/-     | +             | +                    | o               | +                    | +           |
| 38                       | P          | o          | -     | +       | o       | o             | +                    | +               | +                    | o           |
| 39                       | P          | o          | +     | +       | o       | o             | +                    | +               | +                    | o           |
| 40                       | C          | o          | o     | +       | o       | o             | +                    | o               | +                    | o           |

#### IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Frage nach der Bedeutung der verschiedenartigen extrapyramidalen Erscheinungen hat die wissenschaftliche Pharmakopsychiatrie seit der Einführung der Neuroleptika im Jahre 1952 (DELAY und DENIKER) beschäftigt. Die Erkenntnisse, die durch eingehende Untersuchungen der extrapyramidalen Erscheinungen gewonnen werden, tragen nicht nur zur Klärung des neuroleptischen Wirkungsmechanismus bei, sondern haben auch therapeutisch-praktische Konsequenzen.

Nach dem heutigen Stand der pharmakopsychiatrischen Forschung können die extrapyramidalen Erscheinungen, die bei der Anwendung der Neuroleptika auftreten, wie folgt unterteilt werden:

- I. Hyperkinetisch-dystones Syndrom
- II. Hypokinetisch-hypertones Syndrom einschließlich feinmotorischer Hypokinese
- III. Das "Terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom".

Die erste Gruppe der striären Erscheinungen wird durch akute, anfallsartig auftretende extrapyramidale Hyperkinesen oder Dyskinesen gekennzeichnet. Diese durch Neuroleptika verursachten extrapyramidalen Hyperkinesen werden als echte Nebenwirkungen aufgefaßt. Symptome solcher Art lassen sich in keinen Zusammenhang mit der Natur des neuroleptischen Zustandes bringen (10, 11, 15, 33). Im Unterschied zum neuroleptischen Parkinsonismus treten derartige Hyperkinesen in den ersten Behandlungstagen auf. Ihr Gipfel liegt bei dem üblichen therapeutischen Vorgehen zwischen dem ersten und dritten Behandlungstag (1, 11, 33). Diese Phänomene können aber auch zu einem späteren Zeitpunkt sichtbar werden, z.B. wenn im Verlauf der Therapie plötzlich die Dosis erhöht werden muß. Von den extrapyramidalen Hyperkinesen sind,

im Gegensatz zum Parkinsonismus, Männer häufiger betroffen als Frauen, Jugendliche häufiger als Erwachsene. Für die hyperkinetisch-dystonen Symptome spielt die Abhängigkeit von der individuellen Disposition und der Verträglichkeit oder Potenz des Neuroleptikums eine entscheidende Rolle.

Auch die dyskinetischen Reaktionen, die in dieser Untersuchung beobachtet worden sind, stimmen mit den Ergebnissen anderer Erhebungen weitgehend überein (s. Tab. 9(b), S. 39). Die fünf Fälle mit Hyperkinesen waren ausschließlich jugendliche leptosome Patienten. Auch lag der Zeitpunkt des Auftretens des hyperkinetisch-dystonen Syndroms immer in den ersten vier Behandlungstagen. Abgesehen von Patient 16 waren die betroffenen Kranken nur Männer.

Im Gegensatz zu den dyskinetischen Reaktionen pflegen sich die hypokinetisch-hypertonen Symptome (ohne feinmotorische Hypokinese) allmählich innerhalb der ersten zwei bis vier Behandlungswochen zu entwickeln. Dieser Parkinsonismus ist charakterisiert durch das Zahnradphänomen (Rigor), Akinesie, Tremor, Akathisie, mimische Starre und Sialorrhoe. Als disponierende Faktoren werden vor allem genetische, individuelle Reaktionsbereitschaft, aber auch Geschlecht, Alter und Potenz des Neuroleptikums genannt.

AYD (1) analysierte das Vorkommen von Parkinsonismus in 3775 mit Neuroleptika behandelten Patienten und fand, daß parkinsonistische Erscheinungen in 38,9 % (1472 Patienten) der Fälle auftraten. Die Analyse der pharmakologischen Struktur der angewandten Psychopharmaka in Korrelation zum Auftreten von striär-pallidalen Symptomen zeigte, daß extrapyramidale Symptome umso häufiger zu erwarten sind, je stärker die neuroleptische Potenz

entwickelt ist. Ebenso konnten andere Autoren (24, 32) bestätigen, daß die Potenz eines Neuroleptikums zur Entstehung von Parkinsonismus beiträgt.

Der Unterschied im Geschlecht spielt insofern eine Rolle, als Frauen häufiger zur Entwicklung des Parkinson-Syndroms neigen als Männer. In seiner Untersuchung fand AYD, daß 47,8 % der 1942 weiblichen Patienten gegenüber nur 29,6 % der 1833 männlichen Patienten extrapyramidale Parkinson-Symptome zeigten. Anders ausgedrückt: von den 1472 Patienten mit parkinsonistischen Erscheinungen waren 63 % Frauen und 37 % Männer. Dasselbe bestätigte auch FREYHAN (14), der etwa zweimal mehr extrapyramidal-grobmotorische Erscheinungen bei Frauen als bei Männern beobachtete.

Bei der Entstehung von extrapyramidalen Erscheinungen spielt die individuell unterschiedliche Disposition eine große Rolle. "Die Tatsache, daß 61,2 % der insgesamt 3775 Patienten frei von jeglichen extrapyramidalen Erscheinungen blieben, legt den Gedanken nahe, daß die individuelle Prädisponierung eine größere Rolle spielt als etwa pharmakologische Strukturen, Drogen-Potenz oder Dosierung ..." (AYD (1)).

Zum Vergleich wurden bei dieser Untersuchung grobmotorische parkinsonistische Erscheinungen in 12 von 40 Fällen beobachtet. Die zwölf Patienten, fünf Frauen und sieben Männer, waren vorwiegend vom leptosomen Körperbautypus. Das Alter der meisten Patienten lag unter 30 Jahren. Auch hier entwickelten sich die meisten hypokinetisch-hypertonen Symptome innerhalb der ersten zwei bis vier Behandlungswochen.

Obwohl die Gruppe der dyskinetischen Hyperkinesen als "echte Nebenwirkungen" zu betrachten sind, wird eine "psychomotorische Antriebshemmung" von der Art eines Parkinsonismus als integrierender Bestandteil der zur Therapie gehörenden "Begleiterscheinungen" angesehen. Vergleiche des Wirkungsbildes von Neuroleptika mit dem Wesen des Morbus Parkinson zeigten Gemeinsamkeiten: Zum Wesen des Morbus Parkinson gehören eine gebundene Motorik, eine Verringerung der mimischen Lebendigkeit und andere Zeichen der Verminderung der psychomotorischen Aktivität, sowie eine Dämpfung des psychischen Antriebs - wie es bei der Wirkung der Neuroleptika ebenfalls vorkommt (10, 19).

Bei der Betrachtung des neuroleptischen Parkinsonismus trennt HAASE (24) die feinmotorische extrapyramidale Hypokinese der Handschrift von den oben besprochenen grobmotorischen Symptomen. Die für die Fragestellung wichtige Veränderung der Feinmotorik soll eine Ausprägung der Motilitätshemmung darstellen, die sich nur im Ausmaß, nicht im Wesen von den grobmotorischen Symptomen des Parkinsonismus unterscheidet. Es ergibt sich auch die in der Fragestellung dargelegte Problematik, ob das Parkinsonsyndrom in seiner feinmotorischen Ausprägung (Handschrift) als die "conditio sine qua non" einer in der psychiatrischen Therapie erwünschten Wirkung der Neuroleptika zu betrachten sei oder nicht.

Die Analysen der vorliegenden Ergebnisse lassen die Fragestellung wie folgt beantworten:

1. Ein psychischer Effekt der Neuroleptika muß nicht ausbleiben, solange eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese fehlt, d.h. die feinmotorische Hypokinese kann bei gutem therapeutischen Erfolg völlig fehlen. In 8 von 40 Fällen blieb die extrapyramidale feinmotorische Hemmung der Handschrift aus. Und bei sieben von diesen acht Fällen sind gute Therapieerfolge erzielt worden.

2. Eine antipsychotische Wirkung vor dem Auftreten der feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese ist möglich, denn bei weiteren sieben Patienten trat zwar die extrapyramidale feinmotorische Wirkung in Erscheinung; aber erst nachdem die therapeutische Wirksamkeit der Neuroleptika bereits registriert worden war.
3. Daß die "neuroleptische Schwelle" sich nicht immer ermitteln läßt, ergibt sich aus dem oben Gesagten, da die feinmotorische Hypokinese völlig fehlen kann und erst nach dem Einsetzen der antipsychotischen Wirkung zu erscheinen braucht. Die individuelle "neuroleptische Schwelle" konnte jedoch in 65 % der Fälle bestimmt werden.

Insgesamt wichen also diese Resultate bei 35 % der Patienten von den Befunden anderer Autoren ab. Es ergibt sich nun die Frage, wie weit die für die hier referierte Analyse der Beziehung zwischen der extrapyramidal-feinmotorischen Hypokinese und der therapeutischen Wirkung der Neuroleptika herangezogenen Faktoren für das Fehlen einer Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Erhebungen mitverantwortlich zu machen ist.

Diese Faktoren (Diagnose, Alter, Geschlecht, Körperbautyp, familiäre Belastung, vorangegangene Schübe, Beginn der jetzigen Erkrankung vor der Aufnahme, Potenz des Medikaments) seien kurz besprochen (s. auch Tab. 14, S. 47/48).

Bei der Erörterung der verschiedenen Faktoren dieser Untersuchung werden die Ergebnisse in zwei Gruppen geteilt. Gruppe A stellt die 65 % der Resultate dar, die die Auffassung HAASE's weitgehend bestätigt, daß der therapeutisch antipsychotische Effekt eines Neuroleptikums

Tabelle 14: Zusammenfassung der individuellen Varianten der Untersuchung

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Diagnose                    | Alter<br>in<br>Jahren | Ge-<br>schlecht | Körper-<br>bautyp | Familiäre<br>Belastung | Schübe | Beginn<br>jetziger<br>Erkrank.<br>(vor<br>Aufnahme) | Medi-<br>kament<br>Dosis<br>(mg) | Tag Dosis<br>(mg) | Erste Anti-<br>psychotische<br>Wirkung | Erste Fein-<br>motorische<br>Hypokinese | Grü |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|------------------------|--------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----|
| 1                             | Hebephrenie                 | 17                    | w               | dyspl.            | ++                     | 3.     | 2 Tage                                              | 600                              | 5                 | 300                                    | 1                                       | A   |
| 2                             | Katatonie                   | 23                    | m               | leptos.           | ++                     | 3.     | 2 Wochen                                            | 120                              | 7                 | 50                                     | 2                                       | A   |
| 3                             | Schizophrenia simplex       | 26                    | m               | leptos.           | o                      | 1.     | 1 Jahr                                              | 200                              | 18                | 120                                    | 10                                      | A   |
| 4                             | Paranoid-halluz. Schizophr. | 56                    | w               | athlet.           | o                      | 1.     | 4 Jahre                                             | 600                              | 41                | 400                                    | 5                                       | A   |
| 5                             | Schizophrenia simplex       | 29                    | w               | pykn.             | o                      | 6.     | 1 Jahr                                              | 600                              | 11                | 400                                    | 2                                       | A   |
| 6                             | Paranoid-halluz. Schizophr. | 52                    | w               | leptos.           | ++                     | 2.     | 8 Tage                                              | 350                              | 9                 | 350                                    | 4                                       | A   |
| 7                             | Paranoid-halluz. Schizophr. | 26                    | w               | pykn.             | o                      | 2.     | 1 Woche                                             | 110                              | 14                | 60                                     | 5                                       | A   |
| 8                             | Paranoid-halluz. Schizophr. | 50                    | w               | leptos.           | o                      | 1.     | 3 Jahre                                             | -                                | -                 | 300                                    | 3                                       | A   |
| 9                             | Paranoid-halluz. Schizophr. | 36                    | w               | leptos.           | o                      | 6.     | 3 Tage                                              | 700                              | 67                | 300                                    | 2                                       | A   |
| 10                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 53                    | w               | pykn.             | o                      | 1.     | 6 Wochen                                            | 350                              | 4                 | 350                                    | 4                                       | A   |
| 11                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 57                    | m               | athlet.           | o                      | 1.     | 6 Monate                                            | 150                              | 20                | -                                      | -                                       | B   |
| 12                            | Hebephrenie                 | 20                    | m               | leptos.           | o                      | 2.     | 3 Wochen                                            | 200                              | 19                | 30                                     | 1                                       | A   |
| 13                            | Schizophrenia simplex       | 27                    | m               | leptos.           | o                      | 3.     | 5 Monate                                            | 150                              | 15                | 80                                     | 3                                       | A   |
| 14                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 55                    | m               | leptos.           | o                      | 1.     | 5 Jahre                                             | 150                              | 17                | -                                      | -                                       | B   |
| 15                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 63                    | w               | leptos.           | o                      | 1.     | 4 Jahre                                             | 400                              | 7                 | 400                                    | 15                                      | B   |
| 16                            | Katatonie                   | 15                    | w               | leptos.           | o                      | 1.     | 1 Woche                                             | 135                              | 65                | 500                                    | 5                                       | B   |
| 17                            | Schizophrenia simplex       | 35                    | w               | leptos.           | ++                     | 1.     | 6 Wochen                                            | 300                              | 5                 | 300                                    | 13                                      | B   |
| 18                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 57                    | w               | leptos.           | +                      | 1.     | 31 Jahre                                            | 350                              | 18                | -                                      | -                                       | B   |
| 19                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 25                    | w               | leptos.           | o                      | 1.     | 6 Wochen                                            | 40                               | 30                | 50                                     | 2                                       | A   |
| 20                            | Hypocondr. Syndrom          | 70                    | w               | leptos.           | ++                     | 1.     | 1 Jahr.                                             | 60                               | 7                 | 70                                     | 20                                      | B   |

Tabelle 14 (Fortsetzung)

Seite 46

| Unter-<br>suchungs-<br>nummer | Diagnose                    | Alter<br>in<br>Jahren | Ge-<br>schlecht | Körper-<br>bautyp | Familiäre<br>Belastung | Schübe | Beginn<br>jetztiger<br>Erkrank.<br>(vor<br>Aufnahme) | Medi-<br>kament | Erste Anti-<br>psychotische<br>Wirkung | Erste Fein-<br>motorische<br>Hypokinese |               |     |    |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|------------------------|--------|------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|-----|----|
|                               |                             |                       |                 |                   |                        |        |                                                      |                 | Dosis<br>(mg)                          | Tag                                     | Dosis<br>(mg) | Tag | Gr |
| 21                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 22                    | m               | leptos. o         |                        | 2.     | 1 Woche                                              | C               | 160                                    | 29                                      | 50            | 1   | A  |
| 22                            | Schizophrenia simplex       | 27                    | m               | leptos. +         |                        | 1.     | 6 Wochen                                             | C               | 120                                    | 17                                      | 150           | 1   | A  |
| 23                            | Depressive Verstimmung      | 24                    | w               | leptos. +         |                        | 3.     | 6 Wochen                                             | C               | 80                                     | 11                                      | -             | -   | R  |
| 24                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 50                    | w               | pykn. +           |                        | 3.     | 2 Wochen                                             | P               | 150                                    | 12                                      | 450           | 10  | A  |
| 25                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 25                    | m               | leptos. o         |                        | 1.     | 8 Wochen                                             | C               | 150                                    | 7                                       | 150           | 4   | A  |
| 26                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 25                    | m               | leptos. o         |                        | 1.     | 3 Monate                                             | C               | 150                                    | 4                                       | 150           | 11  | P  |
| 27                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 17                    | w               | pykn. o           |                        | 2.     | 3 Wochen                                             | P               | 300                                    | 6                                       | -             | -   | P  |
| 28                            | Hebephrenie                 | 24                    | m               | leptos. o         |                        | 1.     | 14 Tage                                              | P               | 800                                    | 15                                      | -             | -   | R  |
| 29                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 25                    | m               | athlet. ++        |                        | 4.     | 4 Tage                                               | P               | 1000                                   | 6                                       | 1000          | 4   | A  |
| 30                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 23                    | m               | leptos. o         |                        | 3.     | 8 Wochen                                             | C               | 150                                    | 11                                      | 150           | 11  | A  |
| 31                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 35                    | m               | athlet. +         |                        | 2.     | 4 Tage                                               | C               | 150                                    | 4                                       | 150           | 11  | B  |
| 32                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 38                    | m               | athlet. ++        |                        | 4.     | 10 Tage                                              | P               | 800                                    | 5                                       | 800           | 11  | R  |
| 33                            | Schizophrenia simplex       | 32                    | m               | leptos. o         |                        | 1.     | 8 Wochen                                             | C               | -                                      | -                                       | 150           | 2   | A  |
| 34                            | Schizophrenia simplex       | 16                    | m               | leptos. o         |                        | 2.     | 3 Wochen                                             | C               | 150                                    | 5                                       | 150           | 2   | A  |
| 35                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 49                    | w               | dyspl. o          |                        | 1.     | 14 Tage                                              | P               | 300                                    | 2                                       | -             | -   | P  |
| 36                            | Schizophrenia simplex       | 36                    | w               | leptos. o         |                        | 8.     | 4 Wochen                                             | P               | 120                                    | 35                                      | 400           | 1   | A  |
| 37                            | Schizophrenia simplex       | 24                    | m               | leptos. o         |                        | 4.     | 5 Wochen                                             | P               | -                                      | -                                       | -             | -   | A  |
| 38                            | Schizophrenia simplex       | 43                    | w               | dyspl. o          |                        | 1.     | 12 Monate                                            | P               | 600                                    | 20                                      | 450           | 12  | A  |
| 39                            | Neurotische Fehlentwicklung | 17                    | v               | leptos. +         |                        | 1.     | 4 Jahre                                              | P               | -                                      | -                                       | 400           | 4   | A  |
| 40                            | Paranoid-halluz. Schizophr. | 22                    | m               | leptos. o         |                        | 2.     | 3 Wochen                                             | C               | 100                                    | 4                                       | 120           | 12  | R  |

im Sinne einer "conditio sine qua non" an das Auftreten einer feinmotorisch nachweisbaren (Handschrift) extrapyramidalen Hypokinese gebunden ist. Dagegen sind in Gruppe B (35 %) diejenigen Fälle zusammengefaßt, die in einem gewissen Gegensatz zu dieser Auffassung stehen, sei es, daß die feinmotorische Hypokinese bei gutem Therapieerfolg völlig fehlte, sei es, daß die Hypokinese erst nach therapeutischer Wirksamkeit einsetzte.

Zunächst soll eine Betrachtung der Krankheitsbilder und der Therapieerfolge die Frage klären, ob die Gruppen A und B sich in irgendeiner Weise unterscheiden lassen. In Gruppe B befanden sich je ein Kranker mit Schizophrenia simplex (Patient 17), Hebephrenie (Patient 28), hypochondrischem Syndrom (Patient 20) und depressiver Verstimmung (Patient 23). In zehn Fällen (11/14/15/18/26/27/31/32/35/40) wurden paranoid-halluzinatorische Krankheitsbilder diagnostiziert. Ein Blick auf die Remissionsgrade der Patienten in Gruppe B zeigt, daß neun Kranke (17/20/23/26/27/28/31/35/40) eine Vollremission erlangten. Drei Patienten (11/15/32) wiesen eine Sozialremission auf. Eine Teilremission wurde bei zwei Patienten registriert. (Bezüglich der Remissionsgrade siehe Seite 24). Daraus ergibt sich, daß bezüglich der Intensität der morbogenen Symptomatik oder "Güte" des erreichten Therapieerfolges die beiden Gruppen sich im wesentlichen nicht unterscheiden.

Über das Alter kann gesagt werden, daß jüngere Patienten eher eine Bereitschaft zur Zugehörigkeit zur Gruppe A zeigen als ältere Patienten. Von insgesamt 18 Patienten, die über 30 Jahre alt sind, gehören 9 Fälle zur Gruppe A und die restlichen 9 zur Gruppe B. Dagegen sind 17 von den 22 unter 30 Jahre alten Patienten in Gruppe A verzeichnet und nur 5 in Gruppe B.

Die Ergebnisse lassen keine bindende Aussage über die Rolle des Geschlechtsunterschiedes machen. 7 von 21 Frauen und 7 von 19 Männern lassen sich in Gruppe B einordnen.

Im Gegensatz zum Geschlechtsunterschied scheint der Körperbautypus ein bestimmtes Verhalten zu fördern. Von 27 leptosomen Kranken gehören 18 zur Gruppe A -, das sind 66,7 % der asthenischen Fälle. Dieser Prozentsatz erhöht sich beträchtlich, wenn man diejenigen Patienten hinzuzieht, die irgendwann im Laufe der Untersuchung eine extrapyramidal-feinmotorische Hypokinese gezeigt haben - sei es vor Eintreten des therapeutischen Effekts, sei es nach Registrierung der antipsychotischen Wirkung. Denn bei 23 von 27 Patienten mit leptosomen Habitus, also 85,2 %, wurde eine hypokinetische Störung der Feinmotorik registriert.

Die Auswertung der Ergebnisse im Hinblick auf die familiäre Belastung (in der Familie nachweisbar: Psychopathie, Sucht, Suicid (+); Psychosen (++)) läßt keine besondere Gesetzmäßigkeit erblicken. Aber prozentual neigen Patienten mit mehreren Krankheitsschüben häufiger zur Hypokinese als Patienten mit nur einem Schub. Bei den 12 Fällen mit drei oder mehr Schüben befinden sich 10 Patienten (83,3 %) in Gruppe A, verglichen mit 55 % mit nur einem Schub.

Ferner weist das Verhalten der Feinmotorik bezüglich des Zeitpunkts des Beginns der Erkrankung, die jetzt zur Klinikaufnahme geführt hat, eine gewisse Tendenz auf. 57,1 % der Patienten, bei denen der Beginn ihrer Erkrankung länger als ein Jahr zurückliegt, zeigten eine größere Resistenz gegenüber dem Auftreten der feinmotorischen Hypokinese. Das sind in erster Linie Patienten

mit chronisch-unbehandelten Psychosen wie Fall Nummer 18, der seit 31 Jahren krank ist. Umgekehrt scheint die Bereitschaft zur Manifestation der extrapyramidalen feinmotorischen Hypokinese grösser zu sein, wenn die Krankheit vor nicht allzu langer Zeit begonnen hat. Das verdeutlichen auch die in Gruppe 8 zu findenden Fällen, deren Psychosen erst in den letzten zwölf Monaten begannen. Sie sind mit 30,3 % (10 von 33 Fällen) vertreten.

Eine Betrachtung der hier angewandten Neuroleptika konnte Aufschluss darüber geben, ob die Auswahl der Medikamente zu den unterschiedlichen Ergebnissen zu anderen Autoren beigetragen hat.

Bei den Medikamenten unterscheidet HAASE (22, 24) zwischen "schwach potenten" Neuroleptika (z.B. Thioridazin, Perazin, Dipiperon, Laevomepromazin) und "stark potenten" Neuroleptika (z.B. Propericiazin, Butyrylperazin und Haloperidol) mit Chlorpromazin in der Mitte als Bezugsneuroleptikum. Bei den Medikamenten mit "mittelstarker", "starker" und "sehr starker" neuroleptischer Potenz rückt eine spezielle Beeinflussung der extrapyramidalen Zentren mehr und mehr in den Vordergrund. Dagegen zeichnen sich die Medikamente mit "schwacher neuroleptischer Potenz" dadurch aus, dass die vegetative Symptomatik in den Vordergrund, und die extrapyramidale Symptomatik in den Hintergrund tritt. Solche "schwach potenten" Neuroleptika empfiehlt HAASE nur als "Tranquilizer" zu verwenden (23, 24).

Diese Empfehlung ist unglücklich. Die Beurteilung der Brauchbarkeit eines Neuroleptikums sollte nicht ausschliesslich an der "striären Potenz", d.h. der Fähigkeit der Drogen, prompt eine extrapyramidale Erscheinung zu erzeugen, gemessen werden, sondern vielmehr an der Fähigkeit des Neuroleptikums, zuverlässig eine Psychose zu beseitigen, wenn möglich mit einem Minimum an Begleiteffekten.

Bekanntlich fanden in dieser Untersuchung Perazin (schwache neuroleptische Potenz) und Clothiapin (mittelstarke neuroleptische Potenz) Verwendung. Wahrscheinlich bevorzugten andere Autoren starke und sehr starke Neuroleptika für ihre Untersuchungen. Und wahrscheinlich haben diese stark potenten Pharmaka, die ja im allgemeinen eine starke Affinität zum extrapyramidalen System haben, auch einen großen Einfluß speziell auf die Feinmotorik.

Schließlich soll hervorgehoben werden, daß durch die sorgfältige Untersuchungsmethodik, die HAASE entwickelt hat, mehr extrapyramidale Erscheinungen der Neuroleptika erfaßbar sind, als sonst ohne die Untersuchung der feinmotorischen Hypokinese erfaßbar wären. Ferner ist diese Methodik einigermaßen objektiv und meßbar. Sie ist nicht so sehr abhängig von der Erfahrung, klinischen Urteilskraft, persönlichen Meinung oder Beobachtungsfähigkeit des Klinikers und seiner Mitarbeiter.

Allerdings können bei der Anwendung der Methodik solche inneren oder äußeren Faktoren (wie Wetter, Ärger, Freude etc.), die sowohl bei Gesunden als auch bei Kranken und sowohl bei Behandelten als auch bei Unbehandelten eine Schriftänderung zu erzeugen imstande sind, nicht ausgeschaltet werden. Ist doch die Schrift so eng mit der augenblicklich herrschenden Emotionalität oder Stimmungslage der Persönlichkeit verknüpft, daß eine weitgehende Berücksichtigung der individuellen und momentanen emotionalen Faktoren notwendig sein müßte, um Mißdeutungen einer Schriftänderung zu vermeiden. Diese Faktoren sind jedoch nicht isolierbar und können unmöglich aus den Ergebnissen ausgeklammert werden. Die Möglichkeit ihres Vorhandenseins sollte trotzdem nicht unbedacht bleiben.

Neben den dyskinetischen Reaktionen und dem grobmotorischen Parkinsonismus einschließlich feinmotorischer Hypokinese ist man schließlich in den letzten drei Jahren noch auf eine bisher nicht entdeckte Form von extrapyramidalen Phänomenen im Zusammenhang mit der neuroleptischen Therapie aufmerksam geworden. Es handelt sich um das von HADDENBROCK (25) genannte "terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom". Das Syndrom manifestiert sich als periorale oder generalisierte choreiforme oder myoklonusartige Hyperkinese, die nach langfristiger, neuroleptischer Behandlung auftritt, wie DEGWITZ (7) bestätigen konnte. Sie kann nach Absetzen des Neuroleptikums deutlich werden, da unter der Behandlung die "terminalen" Hyperkinesen durch eine psychomotorische Antriebs-hemmung "zugedeckt" werden (11, 33).

Es gibt bisher keine ausreichende Antwort, welche Faktoren das Auftreten dieser persistierenden extrapyramidalen choreiformen Hyperkinesen begünstigen. Das weibliche Geschlecht und das höhere Lebensalter sollen besonders betroffen sein. Die ausgedehnten klinischen Nachuntersuchungen von DEGWITZ (7) zeigten, daß weder Vorschädigungen des Gehirns, noch die Behandlungsdauer, noch das verabreichte neuroleptische Wirkungsquantum, noch die zusätzliche Medikation eine hinreichende Erklärung dafür geben können, daß choreiforme Hyperkinesen nur bei einem Teil der Fälle auftreten.

Diese Schlußfolgerung DEGWITZ's über das terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom räumt ein, daß zahlreiche offene Fragen noch der Klärung bedürfen. Wahrscheinlich spielt die individuelle Prädisponierung wie bei den dyskinetischen Reaktionen und dem grobmotorischen Parkinsonismus, eine große Rolle. Genauso könnte diese individuelle Prädisponierung auch für das Verhalten der extrapyramidal-feinmotorischen Hypokinese, wie es hier festgestellt ist, eine große Rolle gespielt haben.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen den Wirkungen auf die extrapyramidale Feinmotorik, wie sie in der Handschrift einen Ausdruck findet, und den klinisch-therapeutischen Effekten der Neuroleptika näher zu untersuchen. Nachzuprüfen war die Auffassung von HAASE, daß das Auftreten einer extrapyramidalen feinmotorischen Hypokinese notwendige Voraussetzung einer antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika sei. Im Mittelpunkt des Interesses stand die Frage, ob eine antipsychotische Wirkung eines Neuroleptikums erwartet werden kann, bevor eine feinmotorische hypokinetische Änderung der Handschrift ausgelöst wird.
2. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde von 40 psychiatrischen Patienten, die mit den Medikamenten Perazin und Clothiapin behandelt wurden, täglich eine Handschriftprobe unter gleichbleibenden Bedingungen abgenommen, bis das Auftreten einer feinmotorischen extrapyramidalen Symptomatik beobachtet werden konnte. Beim Fehlen einer hypokinetischen Störung der Schrift wurde die tägliche Schriftprobenabnahme bis zum 20. Behandlungstag fortgesetzt. In der Folgezeit wurden ein bis zwei Handschriftproben pro Woche gewonnen. Es ergab sich so mit einer Ausnahme eine Beobachtungszeit von vier Wochen für jeden Patienten.  
Für die Beurteilung der Veränderungen der Feinmotorik lagen von jedem Patienten drei Schriftproben vor, die aus den letzten Tagen vor dem Einsetzen der Behandlung mit den Neuroleptika stammten. Die kleinste dieser Schriftproben galt als Leerschrift. Der Vergleich dieser Leerschrift mit den anderen Schriftproben ermöglichte eine Entscheidung darüber, ob eine feinmotorische extrapyramidale Hypokinese aufgetreten war oder nicht. Unabhängig von der Prüfung der Feinmotorik wurde der Zeitpunkt des Eintretens der antipsychotischen Wirksamkeit der Neuroleptika registriert.

3. Die Auswertung der Befunde erbrachte die folgenden Ergebnisse:

- (i) Eine Störung der Feinmotorik kann bei gutem therapeutischem Erfolg völlig fehlen. Bei 8 der 40 Patienten blieb eine extrapyramidale feinmotorische Hemmung der Handschrift aus, obwohl in 7 dieser 8 Fälle eine neuroleptische Beeinflussung des psychischen Prozesses deutlich wurde.
- (ii) Die extrapyramidale feinmotorische Hypokinese der Handschrift muß nicht unbedingt auftreten, bevor die therapeutische Wirksamkeit eines Neuroleptikums erwartet werden kann. Bei den übrigen 32 Patienten, bei denen Veränderungen der Schrift festgestellt worden waren, stimmten die Befunde bei 7 Patienten nicht mit der Ansicht HAASE's überein, da antipsychotische Wirkungen beobachtet wurden, bevor es zur Auslösung feinmotorischer Hypokinesen kam. Insgesamt wichen also die Resultate bei 35 % der Patienten von der Auffassung HAASE's ab.

4. Es wurde dann diskutiert, welche Faktoren begünstigend zu den vorliegenden Ergebnissen geführt haben könnten. Daraus ergab sich, daß akut kranke jüngere leptosome Patienten mit mehreren Krankheitsschüben eher zur Manifestation der feinmotorischen extrapyramidalen Hypokinese prädisponiert sind als chronisch kranke ältere Menschen. Die feinmotorische Hypokinese der Handschrift wird als eine weitere Manifestation der extrapyramidalen Wirkung der Neuroleptika gedeutet. Jedoch wird der Wirkung auf die extrapyramidale Feinmotorik eine Sonderstellung eingeräumt, weil sie häufiger auftritt als etwa dyskinetische Reaktionen, grobmotorischer Parkinsonismus oder terminale persistierende Hyperkinesen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. H. SELBACH herzlich dafür danken, dass ich in der Psychiatrischen Klinik der Freien Universität Berlin unter ausserordentlich günstigen Bedingungen meine Untersuchung durchführen durfte.

Zu ganz besonderem Dank fühle ich mich Herrn Professor Dr. med. H. HIPPIUS für das Vertrauen, das er mir bei der Ueberlassung dieses Themas entgegenbrachte, verpflichtet. Bei Herrn Professor Dr. med. H. HIPPIUS, der immer für mich Zeit hatte, um mich freundlich anzuregen, mir wertvolle Hinweise geduldig zu geben und erleichternd mitzuhelfen, möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Besonderer Dank gebührt auch Herrn Professor Dr. med. et phil. H.-J. HAASE und Mitarbeitern, die, indem sie mich in ihrer Untersuchungs- und Auswertungsmethodik schulten, die genaue Durchführung dieser Arbeit möglich machten. Für ihre zahlreichen Hinweise, wertvollen Ratschläge und die Gastfreundschaft, die sie mir während meines Aufenthaltes in Düsseldorf entgegenbrachten, bin ich ihnen zu Dank verpflichtet.

Weiterhin schulde ich Frl. Dipl.-Psych. Dr. phil. R. GEBHARDT und Herrn Dipl.-Phys. G. KUTSCH für ihre Unterstützung bei der Bearbeitung der Korrekturen aufrichtigen Dank.

## VI. LITERATURVERZEICHNIS

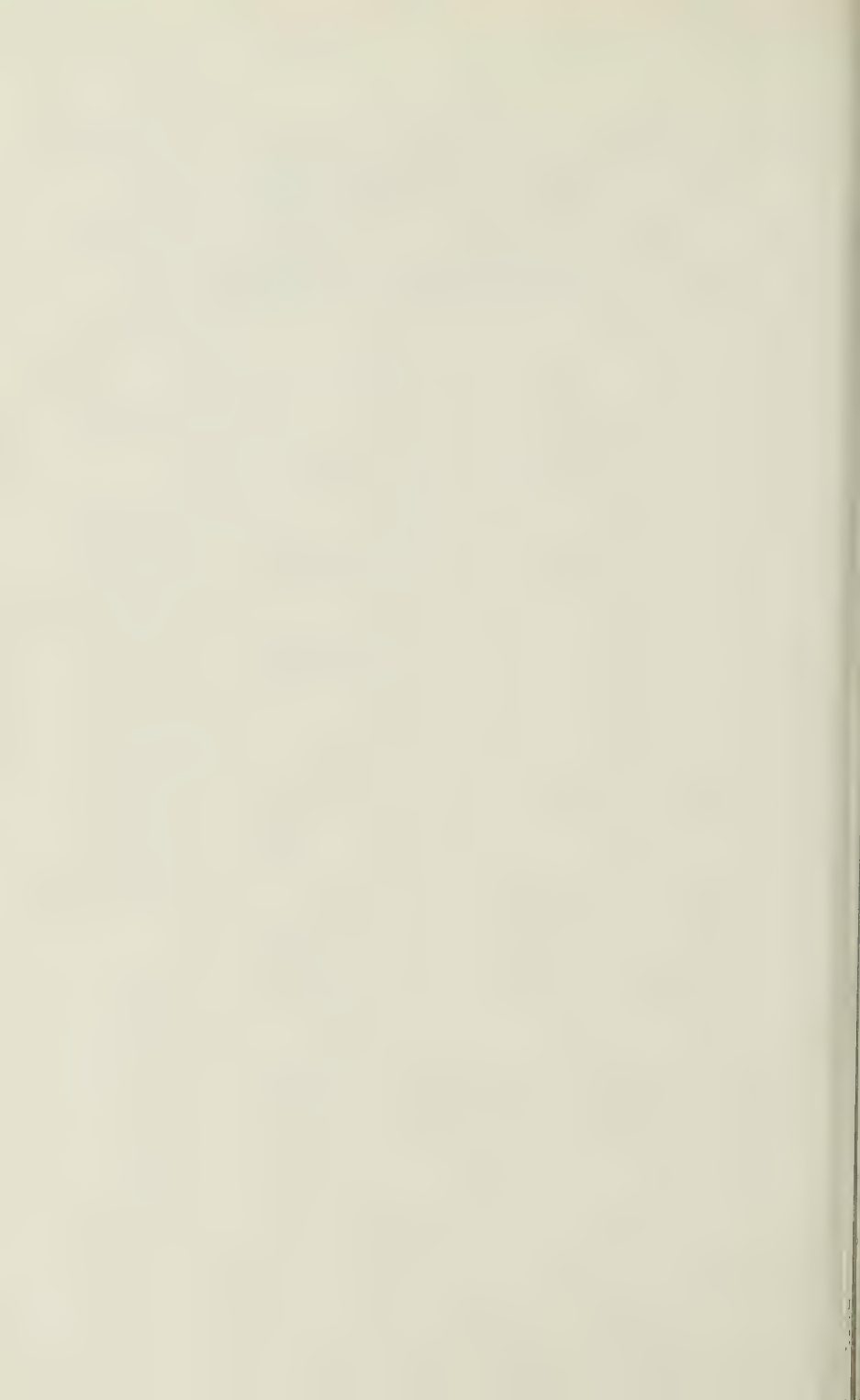
- ( 1 ) AYD, F. jr.: Neuroleptics and Extrapyrarnidal Reactions in Psychiatric Patients. In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyrarnidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 353 - 363 (1960)
- ( 2 ) v. BAEYER, W.: Über Prinzipien der körperlichen Behandlung seelischer Störungen. Nervenarzt 30, 1 - 5 (1959)
- ( 3 ) v. BAEYER, W.: Zur klinischen Erprobung der Psychopharmaka. In: J. D. Achelis und H. v. Dittfurth (Hrsg.): "Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmakopsychiatrie. Stranberger Gespräche 1961". Thieme-Verlag, Stuttgart, 100 - 109 (1963)
- ( 4 ) BOISSIER, J. R., P. Simon, J. Fichelle-Pagny: Action neuroleptique d'un dérivé de la thiazepine. C. R. Soc. Biol. 158, 1256 - 1259 (1964)
- ( 5 ) COPER, H. Und H. Selbach: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie. Internist 9, 313 - 323 (1967)
- ( 6 ) DEGKWITZ, R.: Leitfaden der Psychopharmakologie für Klinik und Praxis. Wissenschaftliche Verlagsanstalt, Stuttgart 1967
- ( 7 ) DEGKWITZ, R., K. F. Binsack, H. Herkert, O. Luxemburger und W. Wenzel: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Nervenarzt 38, 170 - 174 (1967)
- ( 8 ) DELAY, J., P. Deniker, A. Green und M. Mordret: Le syndrome excito-moteur provoqué par les médicaments neuroleptiques. Presse Méd. 65, No. 79, 1771 - 1774 (1957)
- ( 9 ) DELAY, J. und P. Deniker: Apport de la clinique à la connaissance de l'action des neuroleptiques. In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyrarnidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 301 - 327, (1960)

- (10) v. DITFURTH, H.: Zur Problemlage der Pharmakopsychiatrie. In: J. D. Achelis und H. v. Ditfurth (Hrsg.): "Befinden und Verhalten. Starnberger Gespräche 1960". Thieme-Verlag, Stuttgart, 36 - 54 (1962)
- (11) v. DITFURTH, H.: Extrapyramidale Symptome bei der Anwendung von "Neuroleptika. Nervenarzt 38, 151 - 155 (1967)
- (12) ENSZ, H., K. Hartmann, H. Hippus und H.-E. Richter: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. Arch. Psychiat. Nervenkr. 197, 534 - 550 (1958)
- (13) FLÜGEL, F. und D. Bente: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. Dtsch. med. Wschr. 81, 2071 - 2074 (1956)
- (14) FREYHAN, F.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien (Chlorpromazine, Reserpin, Prochlorperazine). Nervenarzt 20, 504 - 509 (1957)
- (15) FREYHAN, F.: Therapeutic Implications of Differential Effects of New Phenothiazine Compounds. Amer. J. Psychiat. 115, 577 - 585 (1959)
- (16) FREYHAN, F.: The Relationship of Drug-Induced Neurological Phenomena on Therapeutic Outcome. In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 483 - 486 (1960)
- (17) GOLDMAN, D.: Parkinsonism and Related Phenomena from Administration of Drugs: Their Production and Control under Clinical Conditions and Possible Relation to Therapeutic Effect. In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 453 - 464 (1960)
- (18) GUNN, D. R.: Discussion (P. Deniker - H. J. Haase - F. J. Ayd). In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 365 - 367 (1960)

- (19) HAASE, H.-J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. Nervenarzt 25, 486 - 492 (1954)
- (20) HAASE, H.-J.: Vorteile und Nachteile der extrapyramidalen Symptomatik bei der Behandlung mit Chlorpromazin und Reserpin. Arch. Psychiat. Nervenkr. 197, 367 - 376 (1958)
- (21) HAASE, H.-J.: Extrapyramidal Modification of Fine-Movements - a "conditio sine qua non" of the Fundamental Therapeutic Action of Neuroleptic Drugs. In: J.-M. Bordeleau (Hrsg.): "The Extrapyramidal System and Neuroleptics". Université de Montreal, Canada. 329 - 353 (1960)
- (22) HAASE, H.-J.: Psychomotorisches Verhalten Schizophrener unter neuroleptischer Behandlung. In: H. Kranz und K. Heinrich (Hrsg.): "Neuroleptie und Schizophrenie". Thieme-Verlag, Stuttgart, 88 - 101 (1962)
- (23) HAASE, H.-J.: Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmakotherapie mit Tranquilizern und Neuroleptika. Dtsch. med. Wschr. 88, 505 - 514 (1963)
- (24) HAASE, H.-J.: Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Janssen-Verlag, Düsseldorf 1966
- (25) HADDENBROCK, S.: Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit Neuroleptika. In: H. Kranz und K. Heinrich (Hrsg.): "Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie". Thieme-Verlag, Stuttgart, 54 - 63 (1964)
- (26) HARTMANN, K. und H. Hippus: Extrapyramidal-motorische Begleiteffekte der neuroleptischen Therapie und ihre Behandlung. Ärztl. Wschr. 16, 307 - 312 (1959)
- (27) HELMCHEN, H. und H. Hippus: Unerwartete neurologische Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie von Psychosen. In: H. Kranz und K. Heinrich (Hrsg.): "Neuroleptie und Schizophrenie". Thieme-Verlag, Stuttgart, 77 - 84 (1962)

- (28) HIOB, J., H. Hippius und K. Kanig: Über die Bedeutung 'körperlicher Nebenwirkungen' bei der Pharmakotherapie der Psychosen. Wien. Z. Nervenheilk. 15, 135 - 147 (1958)
- (29) HIPPIUS, H. und K. Kanig: Neue Phenothiazin-Derivate für die psychiatrische Pharmako-Therapie. Fortschr. Neurol. Psychiat. 26, 582 - 608 (1958)
- (30) HIPPIUS, H.: Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. Internist 1, 453 - 460 (1960)
- (31) KAULEN, L. und C. F. Zschucke: Therapeutische Erfahrungen mit dem Neuroleptikum Butyrylperazin unter besonderer Berücksichtigung der extrapyramidalen Symptomatik. Münch. med. Wschr. 105, 475 - 480 (1963)
- (32) KEITEL, P.: Klinisch-neuroleptische Prüfung von Triperidol. Dissertation; Düsseldorf, Medizinische Akademie (1964)
- (33) NIESCHULZ, O., I. Hoffmann und K. Pependiker: Pharmakologische Untersuchungen über N-Methyl-piperaziny-N-propyl-phenothiazin. Arzneimittel-Forsch. 8, 199 - 210 (1958)
- (34) OESTERREICH, K.: Nebenwirkungen der Psychopharmaka. Med. Klin. 1, 14 - 16 (1968)
- (35) SELBACH, H.: Klinische und theoretische Aspekte der Pharmakotherapie des depressiven Syndroms. Wien. Med. Wschr. 110, 264 - 268 (1960)
- (36) SELBACH, H.: Über regulations-dynamische Wirkgrundlagen der Psychopharmaka. In: J. D. Achelis und H. v. Dittfurth (Hrsg.): "Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmako-Psychiatrie. Starnberger Gespräche 1961". Thieme-Verlag, Stuttgart, 53 - 74 (1963)
- (37) STILLE, G., H. Ackermann, E. Eichenberger, H. Lauener: The Pharmacological Properties of a Potent Neurotropic Compound from the Dibenzothiazepine-Group. Int. Neuropharmacology 4, 375 - 391 (1965)

- (38) STILLE, G., H. Lauener, E. Eichenberger, P. Hunziker,  
J. Schmutz: Über eine neue chemische  
Gruppe stark wirkender Neuroleptika.  
Arzneimittel-Forsch. 15, 841 - 843 (1965)
- (39) ZSCHUCKE, C. F.: Zum Antagonismus zwischen der  
Wirkungsweise von Neuroleptika und Anti-  
parkinsonmitteln. Nervenarzt 5,  
217 - 221 (1964)



## LEBENS LAUF

Ich, Obi Nwagwu, wurde am 28. November 1938 in Aba geboren. Von 1945 bis 1952 besuchte ich eine Schule in Aba und anschließend das St. Patrick's College in Calabar bis 1957. Nach einem kurzen Besuch des Federal College of Science Lagos studierte ich ab 1959 in London Politische Wissenschaften. Nach zwei Semestern wechselte ich zur Medizin über.

Im Wintersemester 1961/62 wurde ich an der Universität Heidelberg immatrikuliert, um Deutsch zu lernen. Ab Sommersemester 1962 studierte ich bis zum Physikum an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, nachdem mir die Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung erlassen wurde, da ich in den betreffenden Fächern den Grad des Advanced Level in London erworben hatte.

Vom Wintersemester 1963/64 bis zum Sommersemester 1966 studierte ich an der Freien Universität Berlin. Im Sommersemester 1964 wurde ich Mitglied des FU-Konvents als Studentenvertreter und Sozialreferent der Medizinischen Fakultät.

Im März 1967 legte ich vor dem Ausschuß für die Ärztliche Prüfung in Berlin das ärztliche Examen ab. Seit April 1967 bin ich als Medizinalassistent in Berlin beschäftigt.





